

Les pyridines alcoylées

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

Stefano Majnoni

von Erba (Como)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Juris-Verlag Zürich

1954

Les pyridines alcoylées

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

Stefano Majnoni

von Erba (Como)

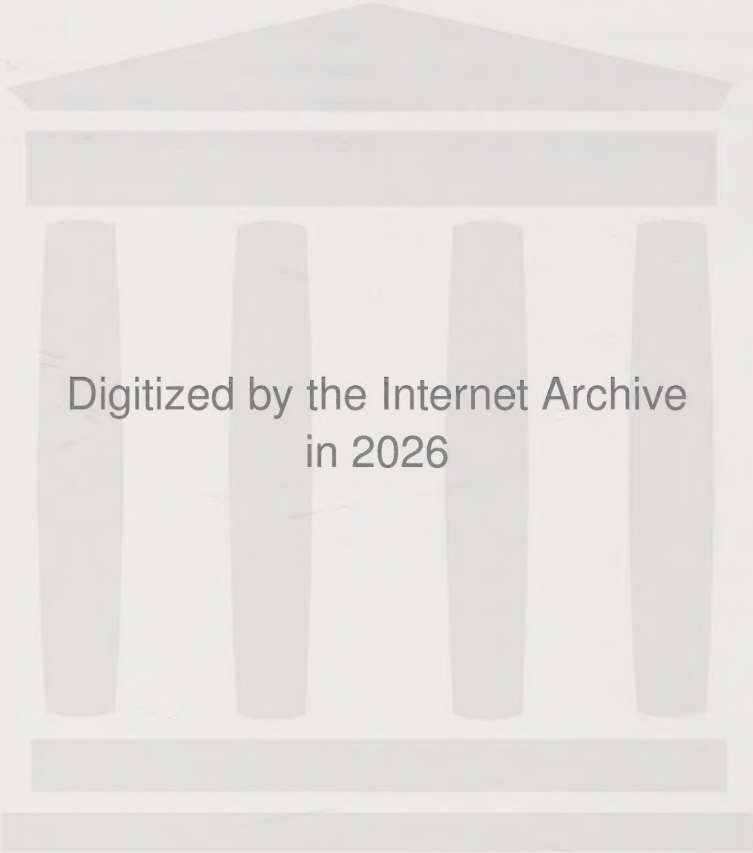
Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Juris-Verlag Zürich

1954



Je tiens à exprimer ici toute ma gratitude au Professeur Paul K a r r e r pour l'intérêt et l'aide qu'il m'a toujours manifestés au cours de ce travail accompli sous sa direction, et ma reconnaissance au Professeur Max V i s - c o n t i n i qui s'est chargé de vérifier le texte français de cette dissertation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507227_0070

TABLES DES MATIÈRES

Introduction	page 7
Généralités sur les alcoyl-pyridines	8
Produits naturels dans lesquels on trouve les alcoyl-pyridines	9
Méthodes générales de synthèse	10
§ 1 - Introduction d'un alcoyle dans le noyau pyridinique	10
§ 2 - Condensations directes	12
§ 3 - Condensations indirectes	15
§ 4 - Synthèses par modification d'une fonction organique	20
§ 5 - Préparation par décarboxylation	21
§ 6 - Préparation par deshydrogénation d'une alcoyl-pipéridine	21
§ 7 - Préparation par allongement d'une chaîne latérale	21
§ 8 - Préparation d'une alcoyl-pyridine par élimination de groupes méthylés	24
Réaction des alcoyl-pyridines	24
§ 1 - avec les oxydants	24
§ 2 - avec les réducteurs	25
§ 3 - avec les halogènes	26
§ 4 - Sulfonation	27
§ 5 - Nitration	27
§ 6 - Réaction avec l'amidure de sodium	27
§ 7 - Réaction avec le phénillithium	28
§ 8 - Réaction de condensation	28
§ 9 - Réaction avec le chlorocarbonate d'éthyle	31
§10 - Réaction avec le chloroforme ou le bromoforme et les alcalis	32
Liste des pyridines alcoylées connues	33
Introduction à la partie expérimentale	48
Partie expérimentale	52
§ 1 - Synthèse de la pentaméthylpyridine, préparation de ses dérivés et réactions	52

§ 2 - Synthèse de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine	page 62
§ 3 - Synthèse de la méthyl-4-isopropyl-3-pyridine	66
§ 4 - Diagrammes	70
Résumé	71
Littérature	72
Curriculum vitae	77

Introduction

Bien qu'en 1846 Anderson eut déjà découvert le premier homologue de la pyridine, l' α -picoline, l'intérêt pour les bases pyridiniques alcoylées ne se manifesta qu'environ quarante années plus tard avec les premières recherches sur les alcaloïdes: en effet la chimie des alcaloïdes est intimement liée à la chimie de la pyridine, et la nécessité d'avoir des homologues de la pyridine qu'on ne trouva pas dans le goudron, stimula les efforts déployés pour synthétiser ces produits. La découverte de la réactivité des méthyles en position 2 ou 4 du noyau pyridinique, les premiers essais d'introduction directe d'un alcoyle dans le noyau par chauffage des iodures d'alcoyle de la pyridine, les premières condensations entre ammoniac et aldéhydes, donnèrent aux chercheurs de nouveaux moyens de synthèse: grâce à eux on peut affirmer que la plus grande partie des alcoyl-pyridines (si on excepte les dérivés à longues chaînes carbonées) était déjà connue vers 1915. Dès lors la recherche fut dirigée vers l'obtention de méthodes plus aisées pour la préparation des pyridines, et une meilleure connaissance des mécanismes de réaction facilita la généralisation de certaines synthèses (p. ex. la condensation des chlorures d'alcoyle avec les 2-, 4-alcoyl-pyridines en présence d'amidure de sodium). Aujourd'hui presque toutes les alcoyl-pyridines sont accessibles par voie synthétique: toutefois on ne peut pas dire qu'elles aient une grande importance pratique. Les homologues inférieurs sont employés comme matériel de départ pour la préparation de colorants, de sensibilisateurs et de certains produits pharmaceutiques. Les homologues supérieurs à longues chaînes carbonées présentent des propriétés qui pourraient les faire ranger dans le domaine des huiles de graissage.

GENERALITES SUR LES ALCOYL-PYRIDINES

Les homologues inférieurs des alcoyl-pyridines sont liquides: au fur et à mesure que le poids moléculaire augmente, les p. eb. des alcoyl-pyridines augmentent eux aussi; toutefois les points d'ébullition sont aussi fonction de la position des alcoyles: un même radical détermine une élévation du p. eb. quand on passe du dérivé α au dérivé β et du β au γ . Dans les dialcoyl-pyridines, comme on pouvait s'y attendre, ce sont les α , α' -dialcoyl-pyridines qui ont les p. eb. les plus bas, tandis que les β - β' -dialcoyl-pyridines ont un p. eb. plus élevé. Ces deux facteurs (poids moléculaire et position des radicaux) déterminent aussi l'existence de pyridines solides, lesquelles sont généralement d'aspect cireux.

En ce qui concerne les autres constantes physiques, les densités diminuent au fur et à mesure que l'on monte dans la série, tandis que les indices de réfraction croissent.

Les p.f. des picrates montrent un abaissement pour les homologues à longue chaîne latérale, tandis qu'on observe une élévation du p.f. quand on passe d'une pyridine substituée en α à une pyridine substituée en β , puis en γ .

Les alcoyl-pyridines donnent avec les acides minéraux forts des sels stables en solution aqueuse: seuls les sels des homologues supérieurs peuvent être hydrolysés à chaud en donnant des précipités semblables à des savons.

La pyridine est une base faible: l'introduction de groupements $-CH_3$ augmente la basicité jusqu'à en faire une base très forte. Il est intéressant de comparer les valeurs des K_B des homologues méthylés de la pyridine (la seule série d'homologues dont les valeurs soient mentionnées dans la littérature); il y a une nette augmentation de la basicité par introduction de restes méthylés:

pyridine	:	$1,7 \cdot 10^{-9}$
2-picoline	:	$9,1 \cdot 10^{-9}$
3-picoline	:	$1 \cdot 10^{-8}$
4-picoline	:	$1,1 \cdot 10^{-8}$
2,6-lutidine	:	$4,2 \cdot 10^{-8}$
2,4-lutidine	:	$6,1 \cdot 10^{-8}$
2,4,6-collidine	:	$2,8 \cdot 10^{-7}$
pentaméthylpyridine	:	$8,5 \cdot 10^{-6}$

PRODUITS NATURELS DANS LESQUELS ON TROUVE DES ALCOYL-PYRIDINES

Un grand nombre de bases d'origine végétale renferment des composés pyridiniques: par oxydation les alcaloïdes fournissent des acides pyridine-carboniques dont la distillation en présence de chaux conduit aux bases correspondantes. Le règne animal n'est pas riche en composés pyridiniques; toutefois la distillation sèche de certaines substances de provenance animale (sang, cheveux, os) peut conduire à des bases pyridiniques. Anderson isola la picoline de l'huile d'os (1846), puis d'autres homologues de l'huile animale. Toutefois cette méthode d'obtention de bases pyridiniques ne possède plus aujourd'hui qu'un simple intérêt historique, de même que la présence de composés pyridiniques dans la tourbe, les schistes bitumineux, le bois etc.

La seule source naturelle des pyridines qui ait aujourd'hui une véritable importance est le goudron de houille qui en renferme environ de 0,05 à 0,1%; le goudron de lignite, riche en homologues supérieurs, le goudron primaire, qui contient aussi des bases pyridiniques, ne sont pas exploités industriellement. Les bases pyridiniques se trouvant dans le goudron (huiles légères et moyennes) sont séparées par lavage à l'acide sulfurique, neutralisées par l'ammoniaque pour éliminer les produits neutres, enfin alcalinisées toujours avec l'ammoniaque. Les pyridines, ainsi plus ou moins purifiées, sont ensuite distillées. Dans le goudron les bases suivantes ont été isolées: les trois méthyl-pyridines, les six diméthyl-pyridines, cinq triméthyl-pyridines (2,3,4 - 2,3,5 - 2,4,5 - 2,3,6 - 2,4,6 - triméthyl-pyridines), les trois tétraméthyl-pyridines et la méthyl-2-éthyl-6-pyridine.

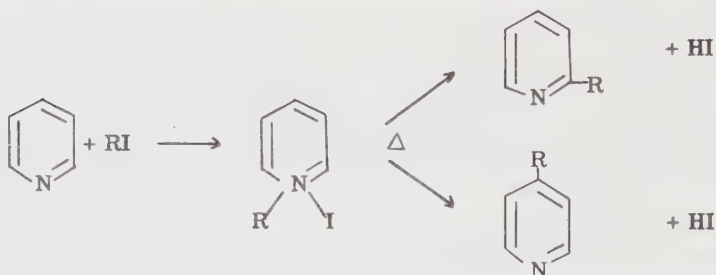
Les bases pyridiniques qu'on tire du goudron sont toutefois très difficiles à purifier, surtout les isomères qui ont des p. eb. voisins les uns des autres. Etant donné que les homologues inférieurs sont très recherchés, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour purifier les différentes pyridines: purification de la 2-picoline contaminée par la pyridine à l'aide de ferrocyanure de potassium (1) (2), séparation des trois picolines grâce à leurs chloroplatinates (3), purification de la 3-picoline mélangée à la 4-picoline et à la 2,6-lutidine grâce au procédé de Lidstone basé sur la différente solubilité des oxalates (4), très utilisé en chimie préparatoire.

enfin purification de la 4-picoline à l'aide de son chloromercurate (5) ou du sel double qu'elle donne avec le chlorure de calcium (6). Toutes ces méthodes sont très employées et montrent la difficulté d'isoler à l'état pur les homologues inférieurs de la pyridine. Le goudron de houille reste toutefois la seule source d'où l'on puisse tirer les pyridines en quantité appréciable et à bon marché.

METHODES GENERALES DE SYNTHESE

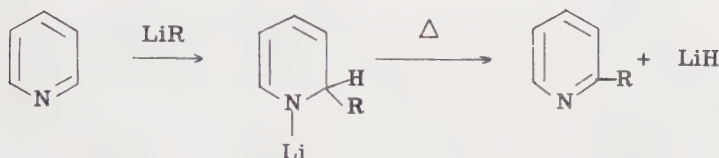
1. Introduction d'un alcoyle dans le noyau pyridinique

A) Par chauffage d'une pyridine avec un halogénure d'alcoyle



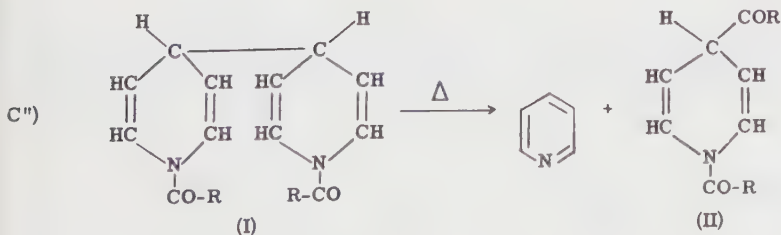
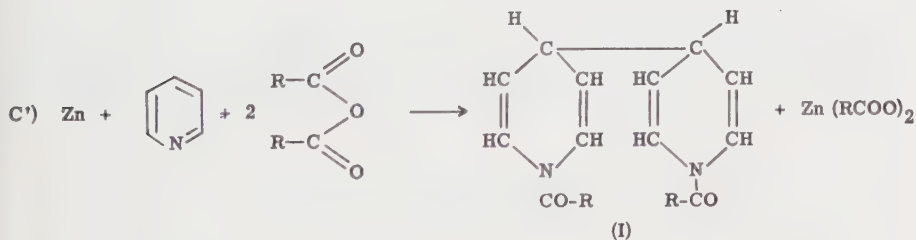
La réaction est conduite en tube scellé à la température de 200-300°. La migration de l'alcoyle peut se faire soit en position 2, soit en position 4, selon la place libre; à l'aide de cette méthode on obtient un mélange de deux ou trois homologues. Dans la préparation de la méthyl-2- et de la méthyl-4-pyridine Lademburg (1) obtint en même temps le produit 2,4-diméthyl substitué; il prépara aussi les éthyl-pyridines (7) et les isopropyl-pyridines (8) (1). Notons que selon Tschitschibabin (9) la présence de cuivre dans la préparation de l'éthyl-2-pyridine selon cette méthode donne de très bons résultats: à partir de 30 g. de pyridine il obtint 15 g. d'éthyl-2-pyridine. Bien que la réaction soit très simple, la présence de produits secondaires en diminue la portée, étant donnée la difficulté de séparer les homologues qui se forment.

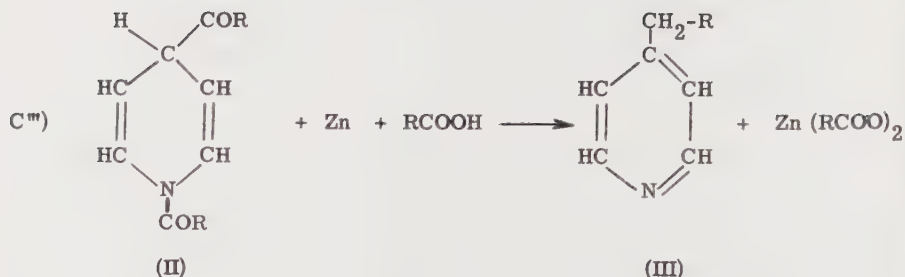
B) Par action de lithium alcoylé sur la pyridine anhydre:



La réaction est conduite en solvant inerte (benzène, éther). A basse température il se forme le produit d'addition de la pyridine avec le lithium alcoylé, qui par chauffage, se décompose en alcoyl-pyridine et hydrure de lithium. Cette méthode porte le nom de Ziegler et Zeiser, qui l'on découverte. Ils préparèrent la n. butyl-2-pyridine par action du butyl-lithium sur la pyridine, sous atmosphère d'azote, en chauffant pendant trois heures à 90-100° (10). La présence d'alcoyles ne semble pas gêner l'introduction d'un nouveau reste alcoylé: l'action du n. butyl-lithium sur la propyl-2-pyridine fournit la butyl-2-propyl-6-pyridine (11) et à partir de la butyl-2-pyridine on obtient la dibutyl-2, 6-pyridine (12).

C) Par action d'un anhydride d'acide gras, de l'acide gras correspondant et de poudre de zinc, sur la pyridine. La réaction a lieu en trois phases:



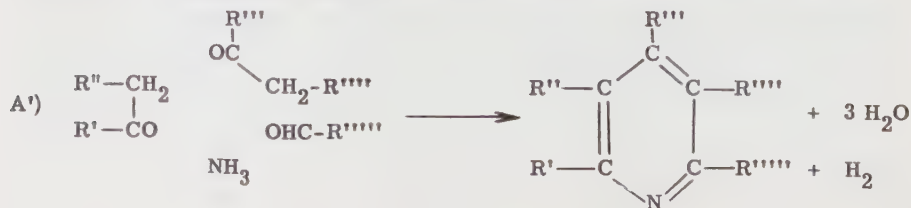


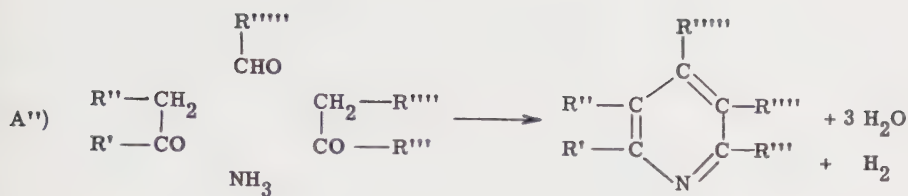
Le premier produit intermédiaire est le N-N'-diacyl-tétrahydro-1,1',-4,4'-dipyridyl-(4,4')(I), qui prend naissance à basse température (30°) à partir de la pyridine, de l'anhydride l'acide et du zinc. Le chauffage transforme ce produit en diacyl-1,4-dihydro-1,4-pyridine (II), dont la réduction donne l'alcoyl-4-pyridine (III). Dans la première partie de la réaction il est très important de ne pas dépasser la température de 30°. Les rendements de cette synthèse sont très bons surtout pour les homologues inférieurs (13). Il est à noter, toutefois, que cette méthode, due à Arens et Wibaut, ne peut pas être utilisée pour l'introduction d'un alcoyle en position 4 dans les pyridines 2-substituées (14), les rendements étant trop faibles dans ces conditions (15).

2. Condensations directes

Les alcoyl-pyridines peuvent être obtenues en condensant:

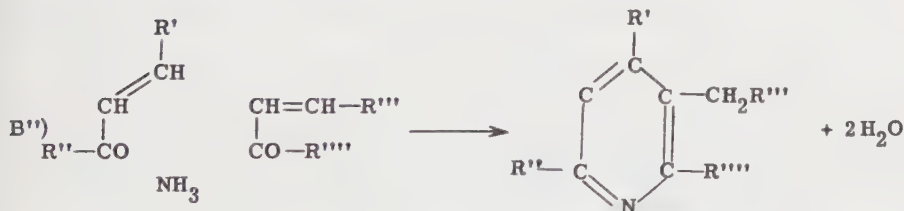
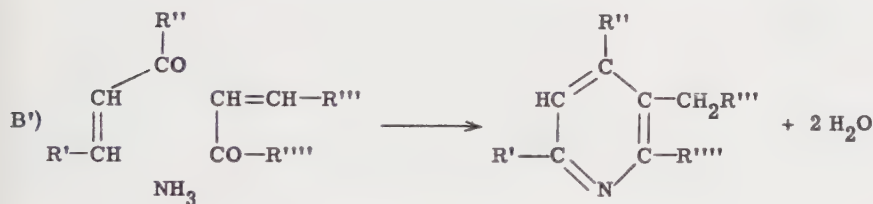
- A) des aldéhydes saturées avec de l'ammoniac ou bien un mélange d'aldéhydes et de cétones saturées (en proportions convenables) avec de l'ammoniac, selon les schémas suivants:





(R', R'', R''', R'''', R''''' = alcoyles ou H)

B) des aldéhydes ou des cétones non saturées en $\alpha - \beta$ avec de l'ammoniac selon les schémas:



(R', R'', R''', R'''' = alcoyles ou H)

Dans le tableau I nous avons rassemblé quelques unes des pyridines alcoylées obtenues selon ces méthodes.

Tableau I

N ^o	Produits carbonylés qu'on condense avec NH ₃	Rapport molaire du mélange des dérivés carbonylés	R'	R''	R'''	R''''	R'''''	N ^o schéma	Produits obtenus et références
1	Acétaldéhyde	I/2	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	A'	2-picoline (16)
2	id.		id.	id.	id.	id.	id.	A''	4-picoline (16)
3	Acétaldéhyde, acétone		-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	A'	2, 4, 6-collidine (17)
4	id.	I/2	id.	id.	id.	id.	id.	A''	id.
5	Acétone, formaldéhyde, méthyléthyl-cétone	I/1/1	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	A''	2, 3, 6-collidine (18)
6	Crotonaldéhyde		-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	---	B'	aldéhyde-collidine (19)
7	id.		id.	id.	id.	id.	id.	B''	ρ -collidine (20)
8	Méthyl-vinyl-cétone		-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	---	B'	2, 3, 6-collidine (21)
9	Acroléine		-H	-H	-H	-H	---	B'	3-picoline (22-21)
10	id.		id.	id.	id.	id.	id.	B''	id.

Toutes ces condensations peuvent être exécutées de manières différentes:

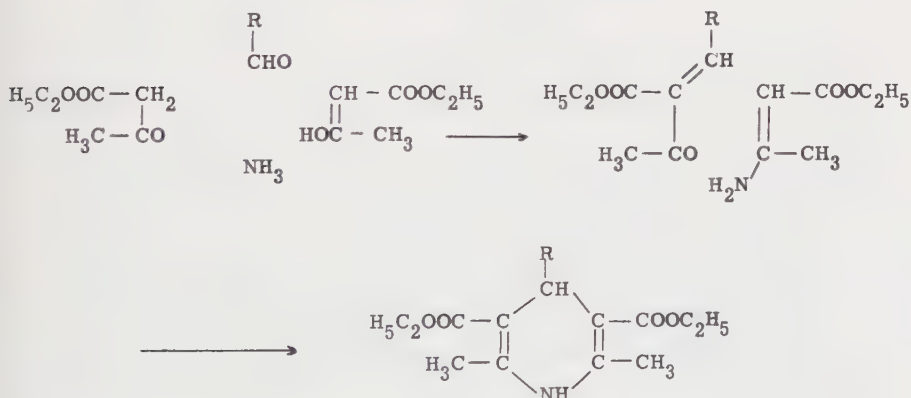
1. en chauffant l'aldéhydate d'ammoniac lui-même ou mélangé avec l'aldéhyde libre (22);
2. en faisant passer les concentrations nécessaires d'un mélange de vapeurs d'aldéhyde et d'ammoniac dans un tube rempli d'oxyde d'aluminium (ou d'autres catalyseurs) à la température de 300-400° (16)(17)(18)(20);
3. en mélangeant les composés carbonylés avec de l'ammoniaque concentrée en large excès et en chauffant à 200° en autoclave (dans certains cas en présence de sels d'ammonium ou d'autres catalyseurs) (19)(21).

Ces méthodes conduisent toujours à un mélange de substances. Les produits secondaires sont dus à plusieurs réactions: scissions ou condensations des aldéhydes en produits qui peuvent eux aussi réagir (ex: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO} \longrightarrow \text{CH}_2 = \text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$; $2 \text{CH}_3\text{CHO} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH} = \text{CHCHO} + \text{H}_2\text{O}$), condensations des aldéhydes avec les méthyles en position 2 ou 4 du noyau pyridinique déjà formé, et enfin réactions entre 4 molécules d'aldéhydes au lieu de 2 ou 3 selon la règle générale.

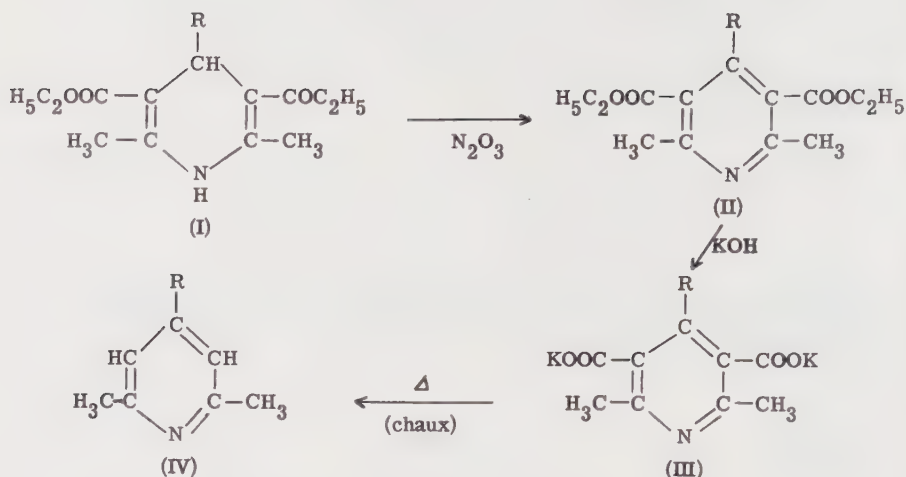
Dans ces procédés on peut utiliser au lieu des aldéhydes des produits qui peuvent les produire dans les conditions de l'expérience (l'éthylène fournit de l'acétaldéhyde, les acétals libèrent les aldéhydes correspondantes). Les rendements en sont améliorés.

3. Condensations indirectes

A) Les aldéhydates d'ammoniac se condensent avec l'ester acétylacétique pour donner l'ester éthylique de l'acide diméthyl-2, 6-alcoyl-4-dihydro-1, 4-pyridine-dicarbonique-3, 5:



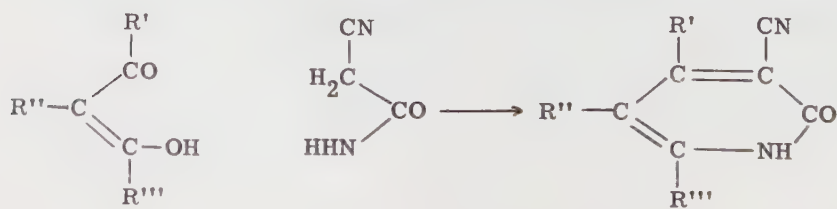
La condensation se fait très aisément par chauffage à l'ébullition du mélange des composés. Au lieu de l'aldéhydate d'ammoniac on peut utiliser l'ammoniac en solution dans l'alcool absolu qu'on chauffe avec l'aldéhyde et l'ester acétylacétique. Le dihydro-composé (I) est oxydé par les vapeurs nitreuses en dérivé pyridinique (II) correspondant qu'on saponifie (III) et décarboxyle pour aboutir à la diméthyl-2, 6-alcoyl-4-pyridine (IV):



Cette synthèse, désignée sous le nom de Hantzsch, qui l'employa pour la première fois dans la préparation de la collidine symétrique (23), constitue une méthode générale d'obtention des diméthyl-2,6-alcoyl-4-pyridines. Elle a été toutefois employée pour la synthèse de la 2,6-lutidine, car si on part de l'aldéhyde cinnamique, le produit de condensation possède une double liaison sur le reste alcoylé en position 4 et l'oxydation ultérieure conduit à l'acide diméthyl-2,6-pyridine-tricarbone-3,4,5. La décarboxylation fournit la 2,6-lutidine (24).

Les groupements carbéthoxylés peuvent aussi être transformés en $-\text{CH}_3$; on obtient ainsi la pentaéthylpyridine (25).

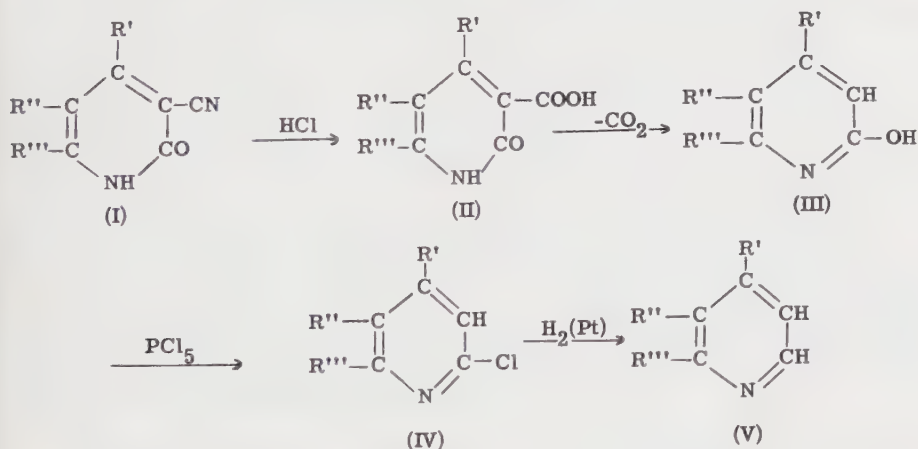
B) La condensation de composés β -dicarbonylés avec la cyanacétamide donne des trialcoyl-4,5,6-cyano-3-dihydro-1,2-pyridones-2:



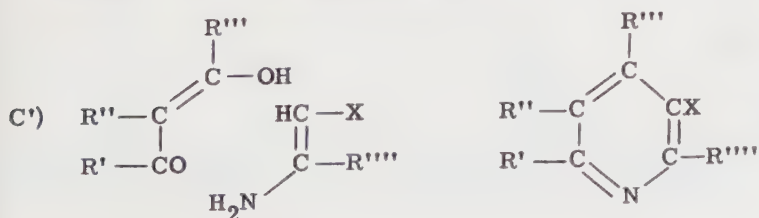
(R', R'', R''' = alcoyles ou H)

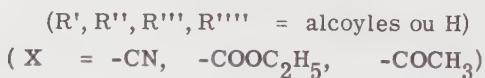
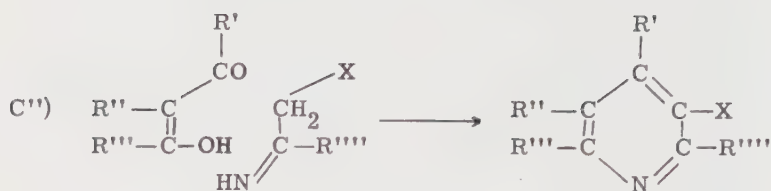
La condensation se fait à chaud en employant généralement l'énolate de sodium de la dicétone. Comme catalyseur on emploie un peu de pipéridine ou de diéthylamine. Si on désire $R' = H$, c'est-à-dire si on veut partir d'une céto-aldéhyde, on condense en présence de sodium le formiate d'éthyle avec une cétone de la forme $R-CO-CH_3$. On obtient ainsi l'énolate de sodium qui peut être employé directement pour la condensation (26)(27).

La saponification du produit obtenu (I) avec HCl à chaud fournit l'acide trialcoyl-4, 5, 6-dihydro-1, 2-pyridone-2-carbonique-3 (II), dont la décarboxylation donne la trialcoyl-4, 5, 6-hydroxy-2-pyridine (III); celle-ci est chlorurée par PCl_5 pour donner le produit (IV) et par réduction à l'aide d' H_2 et de palladium on obtient une trialcoyl-4, 5, 6-pyridine.



C) Condensation entre esters (ou nitriles ou cétones) β -amino- α, β non saturés et produits β -dicarbonylés (céto-acides, dicétones, dialdéhydes).



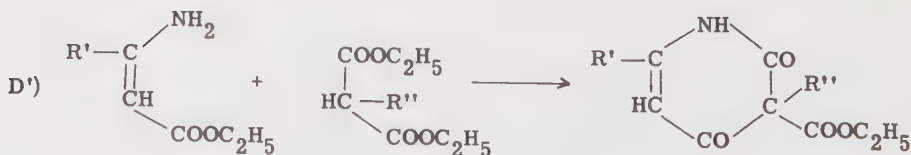


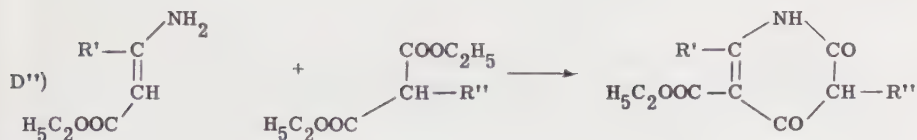
L'énamine est en équilibre avec sa forme cétiminique: elle peut réagir selon les deux schémas C' et C'' (28)(29). La réaction, très exothermique, a déjà lieu à température ordinaire et très vigoureusement. Il est intéressant de noter que les acétals peuvent aussi réagir avec les cétimines: ainsi si on prend l'acétal méthylique de l'aldéhyde malonique comme produit β -dicarbonylé (29) on obtient la possibilité de faire R', R'', R''' = H.

Puisque en général on part des esters β -amino- α , β non saturés on peut, moyennant saponification et décarboxylation, arriver à l'alcoylpyridine. Bien que cette réaction n'ait pas été très employée pour la préparation des alcoyl-pyridines elle présente l'avantage, par rapport à la synthèse de Hantsch, de donner directement les dérivés pyridiniques.

D) Condensation selon Knoevenagel et Fries (30) entre esters β -amino- α , β non saturés et esters maloniques (ou esters alcoyl-maloniques). On obtient la dialcoyl-2, 5-dihydroxy-4, 6-pyridine.

Entre les deux possibilités de réaction:

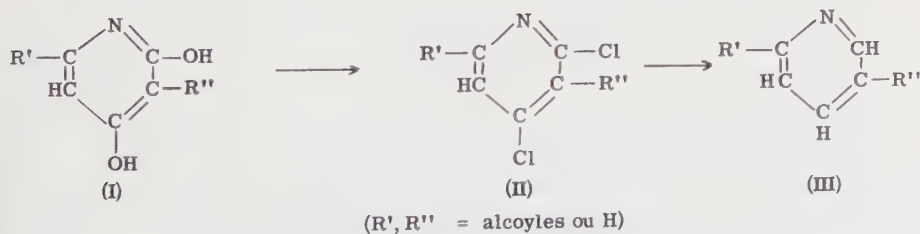




(R', R'' = alcoyles ou H)

il a été démontré par Wibaut et Kooyman (31) que c'est la première qui a lieu. Ces auteurs firent la condensation entre l' α -méthyl- β -amino-crotonate d'éthyle et le malonate d'éthyle. La réaction fournit la diméthyl-2,3-dihydroxy-4,6-pyridine, démontrant que la condensation se produit entre l'éthoxyle de l' amino-ester et un hydrogène actif de l'ester malonique. Tracy et Elderfield ont proposé une modification à cette méthode qui donne, paraît-il, de bons résultats: ils préparent le dérivé N-acétylé de l'ester β -amino-crotonique et condensent intramoléculairement ce composé. Le brevet du procédé ne donne aucun détail préparatoire sur cette méthode (32).

La condensation est conduite en présence d'éthylate de sodium. Le composé formé (I) est transformé par PCl_5 en dialcoyl-2,5-dichloro-4,6-pyridine (II), qui réduite dans le méthanol par l'hydrogène et le nickel de Raney donne l'alcoyl-2-pyridine (III):



(Cette méthode permet d'obtenir des pyridines alcoylées en 2, 3 ou 5).

4. Synthèse par modification d'une fonction organique

Une fonction organique contenue dans un noyau pyridinique peut être convenablement modifiée et transformée en un radical alcoylé:

A) Une série de réactions classiques permettent d'obtenir des oxy-alcoyl-pyridines à partir d'esters (25)(33) ou de cétones pyridiniques (34) (35)(36). Ces oxy-alcoyl-pyridines peuvent être transformées en alcoyl-pyridines grâce aux deux méthodes suivantes:

A') Hydrogénolyse du dérivé halogéné correspondant à l'aide d'hydrogène activé ou naissant (37)(38):



A'') Hydrogénolyse d'esters tosyliques (qu'on n'obtient qu'à partir des alcools primaires) par action de LiAlH_4 (39):

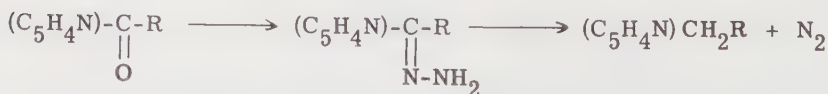


B) Une double liaison d'une chaîne latérale peut être saturée par l'hydrogène activé (platine, nickel de Raney) en solution alcoolique (40)(41):

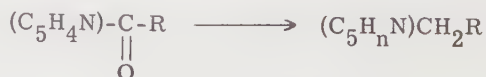


C) La transformation directe d'une céto-pyridine en alcoyl-pyridine peut être obtenue:

C') soit par la méthode de Wolff-Kischner (42):

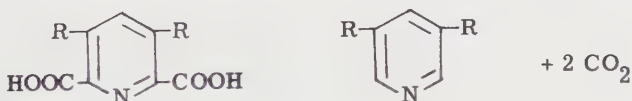


C'') soit par réduction selon Clemmensen (43):



5. Préparation par décarboxylation

On peut obtenir une alcoyl-pyridine en décarboxylant un acide alcoyl-pyridine-carbonique. La décarboxylation peut être effectuée par chauffage de l'acide libre vers 300° en présence de cuivre, ou par distillation d'un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux en présence de chaux:

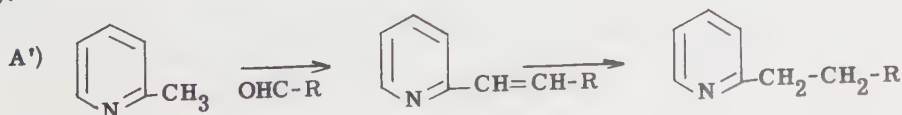


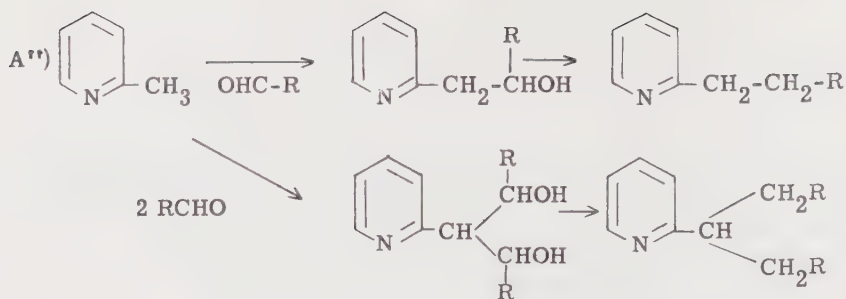
6. Préparation par déshydrogénation d'une alcoyl-pipéridine

En chauffant avec du nickel, du platine ou du palladium une alcoyl-pipéridine dissoute dans du benzène ou en la distillant directement avec de la poudre de zinc on obtient l'alcoyl-pyridine correspondante. Le sélénium aussi peut être employé, mais son action peut provoquer simultanément la coupure de certains groupements alcoylés.

7. Préparation par allongement d'une chaîne latérale

A) par action d'aldéhydes sur les méthyl-2- ou 4-pyridines à chaud ($100\text{--}150^{\circ}$) en présence de substances déshydratantes (chlorure de zinc, anhydride acétique), puis réduction du produit non saturé ainsi formé (Schéma A') ou bien par action d'aldéhydes sur les alcoyle-2- ou 4-pyridines à chaud en présence d'eau et transformation ultérieure de l'hydroxyle (Schéma A'').

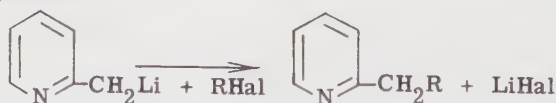




(R = alcoyles ou H)

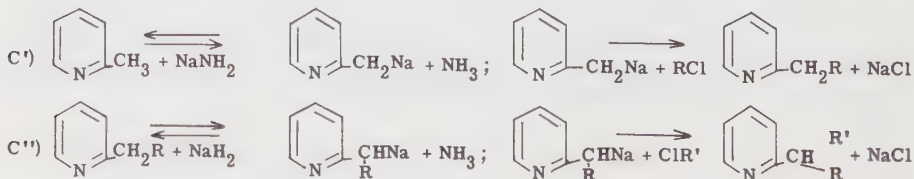
En présence de formaldéhyde on obtient dans ce dernier cas un alcool primaire. Les réactions ont lieu généralement en chauffant sous pression (tube scellé). La substitution d'un hydroxyle par un hydrogène peut être très aisément effectuée (voir § 4-A, A').

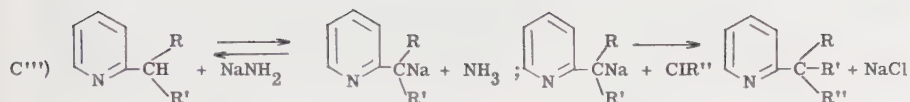
B) Par action d'un halogénure d'alcoyle sur les composés lithiés des alcoyl-pyridines. Le composé lithié se prépare par action du phényl-lithium sur l'alcoyl-pyridine:



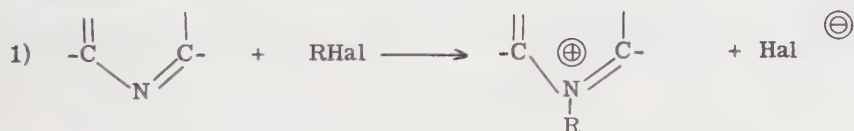
Parmi les exemples de cette réaction on peut citer la préparation de l'isobutyl-2-pyridine par action du bromure d'isopropyle sur le picolyl-lithium (35).

C) Par action d'halogénures d'alcoyle sur les alcoyl-pyridines en présence d'amidure de sodium ou de potassium. L'amidure de sodium donne avec les alcoyl-pyridines des produits sodés qui peuvent réagir avec les halogénures alcoylés. On peut obtenir selon l'alcoyl-pyridine de départ, des radicaux alcoylés primaires (C'), secondaires (C'') ou tertiaires (C''').





Dans cette réaction découverte par Tschitschibabin (44), qui s'effectue par simple addition des composés de réaction l'un à l'autre (à température ordinaire), l'amidure de sodium réagit réversiblement avec l'alcoyl-pyridine; lorsqu'on ajoute l'halogénure d'alcoyle, l'équilibre se déplace en faveur du composé sodé jusqu'à complète réaction de l'alcoyl-pyridine. Les rendements sont très bons, bien que limités par les deux réactions secondaires suivantes:

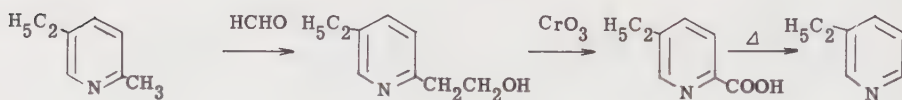


C'est pourquoi on a conseillé d'employer comme halogénures, les chlorures d'alcoyle pour lesquels l'halogène est moins électronégatif. Cette réaction, qu'on croyait limitée aux hydrogènes actifs des groupements en α et γ , a été étendue récemment aux groupements en β , (en n'employant toutefois que CH_3Cl) (45). Cette réaction prototropique des β -alcoyl-pyridines n'a pas encore été convenablement expliquée.

Pour la même réaction on peut aussi employer, au lieu d'halogénures d'alcoyle, des composés qui peuvent facilement céder leur groupement alcoylé comme le sulfate d'éthyle, l'ester butylique de l'acide p. toluènesulfonique et des composés semblables. Toutefois cette méthode est protégée par un brevet (46).

8. Préparation d'une alcoyl-pyridine par élimination de groupes méthylés

On sait que les méthyles en position 2 ou 4 se condensent avec les aldéhydes, tandis que les méthyles en 3 ne réagissent pas. Si on condense une pyridine 2, 4-diméthylée avec la quantité d'aldéhyde suffisante pour un seul méthyle l'oxydation du produit de condensation transforme le méthyle condensé en carboxyle qui peut être facilement éliminé. On a la possibilité ainsi de passer d'un homologue à un autre immédiatement inférieur. En partant par exemple de l'aldéhyde-collidine on obtient éthyl-pyridine (47).

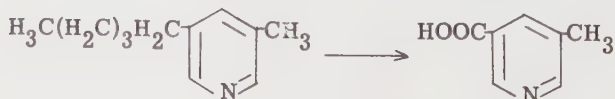


REACTIONS DES ALCOYL-PYRIDINES

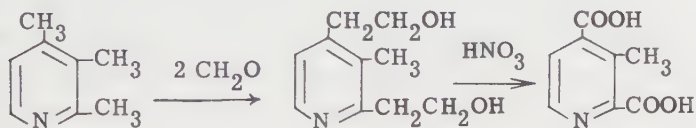
1. Avec les oxydants

Par action des oxydants (KMnO_4 en solution aqueuse ou alcaline à 2-5% à chaud, MnO_2 et acide sulfurique, CrO_3 et acide sulfurique, SeO_2) seules les chaînes latérales d'un noyau pyridinique sont attaquées, avec formation d'acides pyridine-carboniques. Quand plusieurs chaînes-latérales sont présentes, si on n'utilise pas un excès d'oxydant on peut obtenir un mélange de plusieurs acides alcoyl-pyridine-carboniques (48).

Les chaînes les plus longues sont le plus facilement oxydées et on peut utiliser cette propriété pour obtenir des oxydations sélectives en employant la quantité calculée de permanganate (2% aqueux): la méthyl-3-pentyl-5-pyridine est transformée en acide méthyl-5-nicotinique (49).

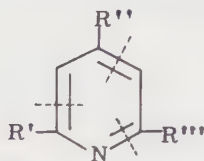


Une autre méthode d'oxydation sélective des groupements α - ou γ - méthylés en présence d'autres groupements fixés en β , consiste à condenser la pyridine alcoylée avec la formaldéhyde puis à oxyder les carbinols ainsi formés par l'acide nitrique (48).



Quand on emploie du permanganate en solution acide (H_2SO_4) les homologues de la pyridine sont oxydés avec dégradation du noyau et libération d'ammoniac, d'anhydride carbonique et d'acides organiques (acétique dans le cas de la 2-picoline, butyrique et acétique dans le cas de la diméthyl-2,6-propyl-4-pyridine) (50).

Avec l'ozone on a rupture du noyau pyridinique avec formation de produits qui peuvent renseigner sur la constitution de la pyridine; en considérant le cas d'une pyridine 2,4,6-trialcoyl-substituée (I) les produits provenant de l'ozonolyse sont: $\text{R}'\text{COOH}$, $\text{R}''\text{COCOOH}$, $\text{R}'''\text{COCOOH}$ (51).



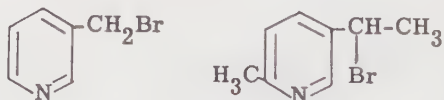
2. Avec les réducteurs

La présence de radicaux alcoylés rend très difficile l'hydrogénation du noyau pyridinique. En solution acide (HCl ou CH_3COOH) et en présence de platine les homologues de la pyridine absorbent l'hydrogène d'autant plus difficilement que la chaîne latérale et plus longue. Aussi la méthode la plus employée pour l'hydrogénation du noyau pyridinique rest encore le traitement de l'alcoyl-pyridine par le sodium et l'alcool.

3. Avec les halogènes

L'halogénéation des pyridines alcoylées ne présente pas un grand intérêt étant donné la difficulté de diriger l'halogène dans une position déterminée et parce qu'on obtient généralement des produits polyhalogénés. L'action des halogènes a été surtout étudiée dans le cas des picolines: le chlore réagit avec méthyl-2-pyridine pour donner d'abord la trichlorométhyl-2-pyridine et ensuite la chloro-3-, la dichloro-3, 5-, la trichloro-3, 4, 5-trichlorométhyl-2-pyridine. La lutidine et la collidine donnent aussi des dérivés trichloro-substitués dans les chaînes latérales. La méthyl-4- et la méthyl-3-pyridine ne réagissent pas avec le chlore (52).

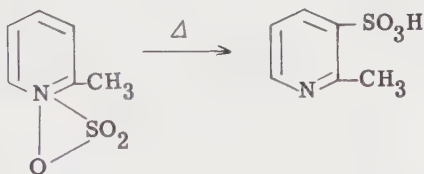
La bromuration des trois picolines par l'eau de brome est impossible: il se forme un produit d'addition, $\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NBr}_2$ qui, chauffé au dessus de 135° , polymérise rapidement (53). Dans ces conditions, seule la méthyl-2-pyridine donnerait un produit bromuré en $-\text{CH}_3$ mais avec de très mauvais rendements. Une véritable bromuration de la chaîne latérale réussit dans d'autres conditions: Br_2 réagit avec la méthyl-3-pyridine (en présence d'acide chlorhydrique) et avec l'aldéhyde-collidine (méthyl-2-éthyl-5-pyridine) en tube scellé chauffé à $100-150^\circ$, pendant plusieurs heures, en donnant des produits mono-bromo-substitués dans la chaîne latérale:



très réactifs, se polymérisant facilement et qui ont été obtenus à l'état pur sous forme de picrates (54). Il faut mentionner ici que la méthyl-2-pyridine réagit avec l'iode en présence d'oleum à $200-210^\circ$ pour donner la iodo-5-méthyl-2-pyridine (55).

4. Sulfonation

Les pyridines alcoylées sont sulfonées à l'aide d'oleum à 20-22% de SO_3 (un équivalent) et de HgSO_4 à 220-230° pendant plusieurs heures. Les bases pyridiniques donnent d'abord des produits d'addition avec SO_3 (dans lesquels le rapport base/ SO_3 est variable) qui se décomposent par la chaleur en donnant des acides 3- ou 5-sulfoniques (56).

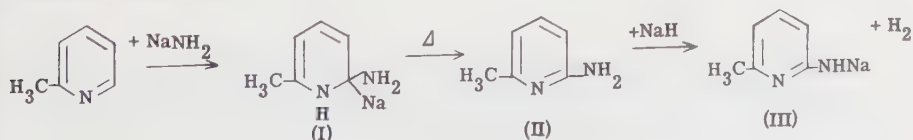


5. Nitration

L'action de l'acide nitrique sur les homologues de la pyridine se produit en présence d'oleum à 28% et de KNO_3 . La présence de $-\text{CH}_3$ influence nettement les rendements de la nitration. La pyridine réagit faiblement, la 2-picoline, la 2, 6-lutidine et la collidine symétrique donnent les nitro-pyridines correspondantes (substituées en position 3) avec des rendements qui atteignent pour les deux dernières bases jusqu'à 66% et 90% du rendement théorique (57).

6. Réaction avec NaNH_2

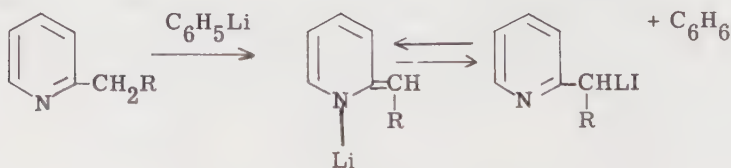
Les pyridines alcoylées réagissent avec NaNH_2 dans un solvant inerte (toluène, benzène, xylène) à haute température pour donner des amino-alcoyl-pyridines. Le mécanisme de réaction établi par Ziegler et Zeiser (58) se déroule comme suit:



Il se forme d'abord le produit d'addition entre l'alcoyl-pyridine et l'amidure de sodium (I), qui se décompose sous l'action de la chaleur en amino-picoline (II): celle-ci réagit avec l'hydrure de sodium formé pour donner le composé sodé de l'amino-picoline (III). L'eau décompose ce dernier en amino-picoline et hydroxyde de sodium. Le groupement -NH_2 se place en général en position 2, mais une diamino-(3, 6)-alcoyl-pyridine, la méthyl-2-diamino-3, 6-pyridine, a été toutefois préparée (59). Comme on l'a déjà vu, l'action de l'amidure de sodium à froid sur une alcoyl-pyridine donne un produit sodé qui est surtout employé pour allonger les chaînes latérales; ce produit sert aussi comme intermédiaire pour l'introduction de nouvelles fonctions organiques (en le faisant réagir avec des chlorures contenant fonctions oxygénées, halogénées, azotées) (60), d'une fonction alcool tertiaire (réaction avec les cétones), d'une fonction alcool secondaire (réaction avec les aldéhydes) ou d'une fonction cétonique (réaction avec les nitriles) (61).

7. Réaction avec le phényllithium

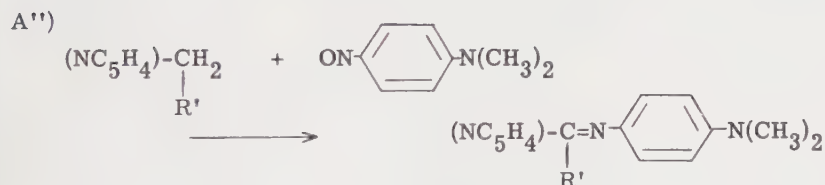
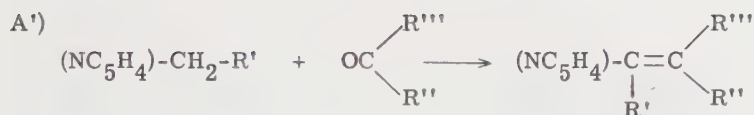
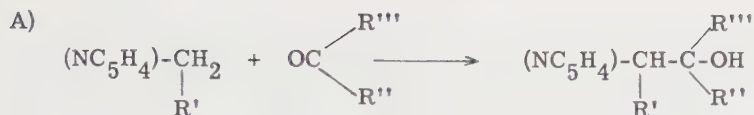
Les alcoyl-2- et 4-pyridines réagissent avec le phényllithium selon le schéma:



Ces composés, analogues aux dérivés sodés ou potassés des alcoyl-pyridines, possèdent les propriétés de composés organo-métalliques et forment avec les nitriles et les chlorures acides des β -pyridyl-cétones (62).

8. Réactions de condensation

Toutes les pyridines possédant un alcoyle en position 2 ou 4 peuvent donner des réactions de condensation avec les aldéhydes, les cétones, les anhydrides et les dérivés nitrosés selon les schémas suivants:

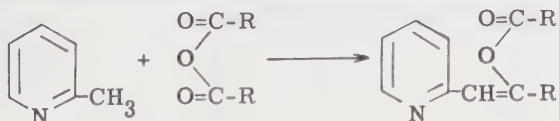


(R', R'', R''' = H ou alcoyle)

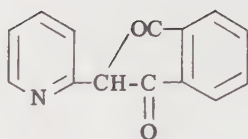
La réaction A a lieu en présence d'eau, la réaction A' en présence de substances déshydratantes. La condensation peut se faire par chauffage à 100-200° sous pression ou bien à la pression ordinaire.

Les groupes méthylés des alcoyl-pyridines peuvent réagir avec une, deux ou trois molécules d'aldéhyde aliphatique pour donner respectivement des mono-, des di- ou des tri-alcools primaires. La formaldéhyde et la picoline fournissent p.ex. un triméthylol selon une prescription de Koenigs et Happe (63).

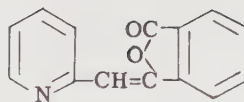
Avec les anhydrides, la condensation suit la voie suivante:



mais présente beaucoup d'anomalies. La 2-picoline, dont les condensations ont été particulièrement étudiées, produit avec l'anhydride phtalique la pirophthalone (I) et l'isopirophthalone (II) (64) dont les deux formules sont probablement en équilibre.

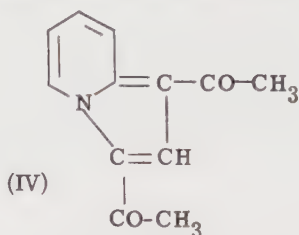


(I)



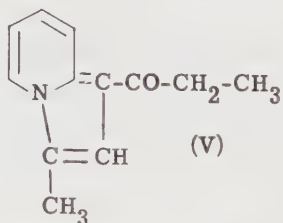
(II)

La 2-picoline et l'anhydride acétique donnent un composé du type indolizine: selon Tschitschibabin ce produit, appelé picolide (IV) possède la formule ci-dessous (65).



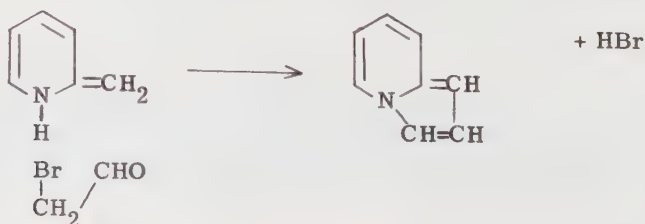
(IV)

Le produit de condensation entre la 2-picoline et l'anhydride propionique s'est montré semblable au précédent (V) (66).

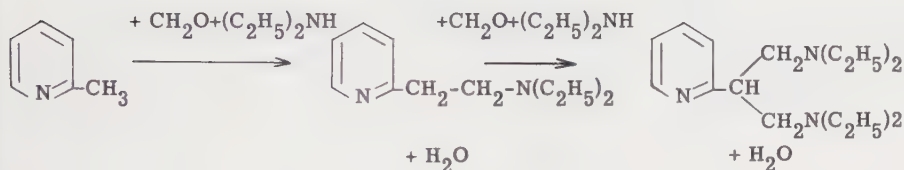


(V)

Pour mettre en évidence ces constitutions et montrer la présence du noyau de l'indolizine, on a synthétisé l'indolizine elle-même, en condensant la bromo-acétaldéhyde avec la picoline réagissant sous forme tautomérique (67).

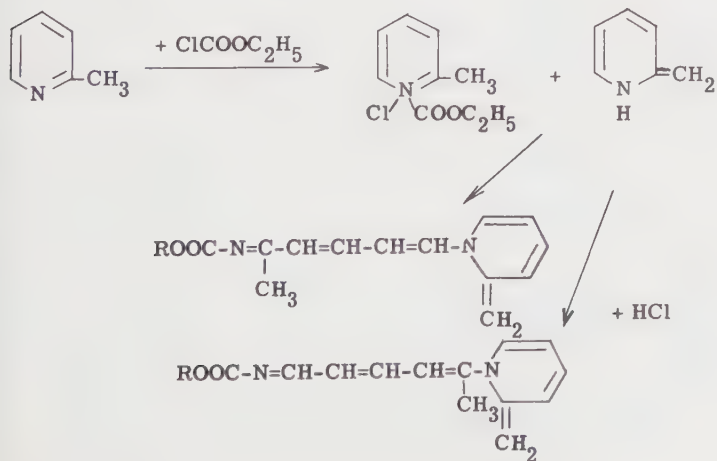


Une réaction caractéristique de l'hydrogène actif des alcoyl-2 ou 4-pyridines est la réaction de Mannich. Quand on fait réagir la formaldéhyde et la diéthylamine avec la 2-picoline on obtient la (β -diéthylamino-éthyl)-2-pyridine renfermant un deuxième hydrogène actif qui réagit une fois encore avec les mêmes produits pour donner la bis-(β -diéthylamino-éthyl)-2-pyridine (69):



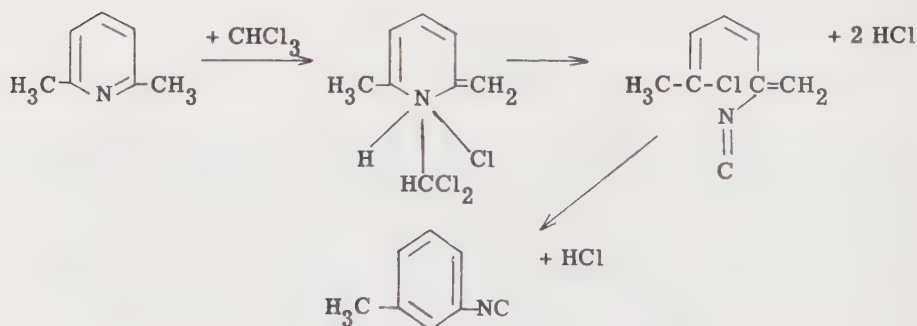
9. Réaction avec le chloro-carbonate d'éthyle

Les pyridines alcoylées en 2 et en 4 réagissent avec le chloro-carbonate d'éthyle. Toutefois seul le produit qui se forme dans la réaction entre la 2-picoline et le chloro-carbonate d'éthyle a pu être isolé: deux molécules de picoline réagissent, la première forme le chloro-éthylcarbonate de picoline qui réagit avec la deuxième molécule de picoline (sous forme tautomérique) pour donner un produit complexe dans lequel une des deux molécule de picoline a son noyau ouvert (68):



10. Réaction avec le chloroforme ou le bromoforme et les alcalis

Une réaction caractéristique des 2- ou 4-méthyl-pyridines est celle donnée par action du chloroforme ou du bromoforme et des alcalis et appelée réaction des carbilamines. Les 3-picolines ne donnent pas cette réaction, mais si d'autres groupes méthylés sont présents en position 2 ou en 4, la réaction se produit alors. Elle consiste dans la transformation du noyau hétérocyclique en noyau aromatique substitué par un radical -NC et tous les autres méthyles à l'exception du -CH₃ qui a participé à la réaction. Le mécanisme proposé est le suivant (70):



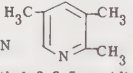
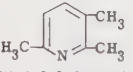
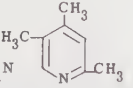
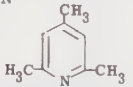
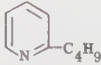
Liste des pyridines alcoylées connues

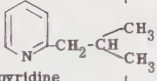
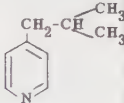
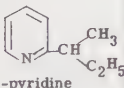
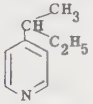
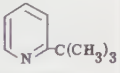
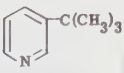
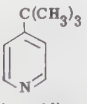
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques*	Dérivés et p.f.*	Références
1	<chem>Cc1ccccn1</chem> Méthyl-2-pyridine ou 2-picoline	P. eb. $_{760}^{\circ}$: 129 ⁰ -30 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9652 D ₄ ²⁵ : 0,9410 $n_D^{16.7}$: 1,5029	picrate : 165 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 154 ⁰ -5 ⁰ chloroplatinate : 195 ⁰ (dec.) : 216 ⁰ -7 ⁰ chloroaurate : 167-8 ⁰	1-16
2	<chem>Cc1ccncc1</chem> Méthyl-3-pyridine ou 3-picoline	P. eb. $_{760}^{\circ}$: 143,4 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9726 D ₄ ¹⁵ : 0,9613 n_D^{24} : 1,5043	picrate : 149-50 ⁰ stiphnate : 153 ⁰ -4 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 147 ⁰ -49 ⁰ chloroplatinate : 220 ⁰ -24 ⁰ chloroaurate : 186 ⁰ (dec.)	22-21
3	<chem>Cc1ccncc1</chem> Méthyl-4-pyridine ou 4-picoline	P. eb. $_{760}^{\circ}$: 143,1 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9742 D ₄ ¹⁵ : 0,9571 n_D^{17} : 1,5064	picrate : 167 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 128 ⁰ -29 ⁰ chloroplatinate : 231 ⁰ chloroaurate : 205 ⁰	1-16
4	<chem>CCc1ccccn1</chem> Ethyl-2-pyridine	P. eb. $_{752}^{\circ}$: 148,7 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9502 D ₄ ¹⁷ : 0,9371	picrate : 108 ⁰ -9 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 113 ⁰ -4 ⁰ chloroplatinate : 165 ⁰ -7 ⁰ (dec.) chloroaurate : 121 ⁰	7-9 40-45
5	<chem>CCc1ccncc1</chem> Ethyl-3-pyridine	P. eb. $_{750}^{\circ}$: 165,9 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9585 D ₄ ^{22,5} : 0,9401 n_D^{245} : 1,5021	picrate : 128 ⁰ -30 ⁰ chloroaurate : 130 ⁰ chloroplatinate : 208 ⁰ -9 ⁰ (dec.)	47-45
6	<chem>CCc1ccncc1</chem> Ethyl-4-pyridine	P. eb. $_{751}^{\circ}$: 167,7 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9585 D ₄ ^{22,5} : 0,9401 n_D^{20} : 1,5020	picrate : 169,4 ⁰ -0,8 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 150 ⁰ -2 ⁰ chloroaurate : 145 ⁰ chloroplatinate : 213 ⁰	7-13 45-78
7	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> Diméthyl-2, 3-pyridine ou 2, 3 lutidine	P. eb. $_{768}^{\circ}$: 163-4 ⁰	picrate : 183-4 ⁰ composé avec HgCl ₂ : 120 ⁰ chloroaurate : 164 ⁰ chloroplatinate : 196 ⁰	31-71-72
8	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> Diméthyl-2, 4-pyridine ou 2, 4-lutidine	P. eb. : 156 ⁰ -7 ⁰ D ₄ ⁰ : 0,9493 D ₄ ¹⁴ : 0,9380 n_D^{14} : 1,5033	picrate : 180 ⁰ -1 ⁰ composé avec HgCl ₂ (+1/2 H ₂ O) : 132 ⁰ chloroplatinate : 230-3 ⁰ 225 ⁰	1-73

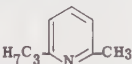
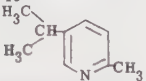
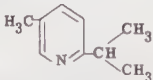
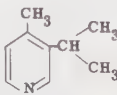
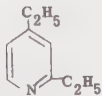
* Plusieurs de ces constantes ont été tirées du Beilstein XX, chapitre des pyridines

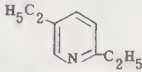
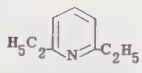
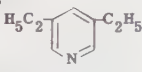
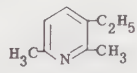
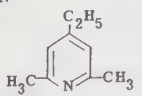
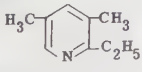
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
9	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> C_7H_9N Diméthyl-2, 5-pyridine ou 2, 5-lutidine	P. eb. : 159°-160° P. eb. 765 : 142, 5° D_4^{20} : 0, 9420 D_4^{25} : 0, 9322	picrate : 170, 5° : 165-5° composé avec HgCl ₂ : 163° chloroplatinate : 238°(dec.)	74-75
10	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> C_7H_9N Diméthyl-2, 6-pyridine ou 2, 6-lutidine	P. eb. 765 : 142, 5° D_4^{20} : 0, 9420 D_4^{25} : 0, 9322	picrate : 159°-60° chlorhydrate : 230°-1° phtalate : 115°-17° composé avec HgCl ₂ : 186° chloroplatinate : 208°	28-24
11	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> C_7H_9N Diméthyl-3, 4-pyridine ou 3, 4-lutidine	P. eb. : 163, 5°-4, 5° P. eb. 18 : 72°	picrate : 163° picrolonate : 227°	31
12	<chem>Cc1cc(C)ccn1</chem> C_7H_9N Diméthyl-3, 5-pyridine ou 3, 4-lutidine	P. eb. : 169°-70°	picrate : 238° composé avec HgCl ₂ : 170°	76
13	<chem>CCCN1CCCC1</chem> $C_8H_{11}N$ Propyl-2-pyridine ou conirine	P. eb. 764, 5 : 173° D_4^{20} : 0, 9119 n_D^{20} : 1, 4925	picrate : 76° chloroaurate : 77°-80° chloroplatinate : 172°	77-44 26
14	<chem>CCCN1CCCC1</chem> $C_8H_{11}N$ Propyl-4-pyridine	P. eb. : 186° D_4^{20} : 0, 9250 n_D^{20} : 1, 4970	picrate : 134° chlorhydrate : 211°-2, 5 chloroaurate : 116°-8° chloroplatinate : 210°	44-78
15	<chem>CC(C)CN1CCCC1</chem> $C_8H_{11}N$ Isopropyl-2-pyridine	P. eb. : 158°-9° n_D^{20} : 1, 4915	picrate : 118, 1°-0, 7° composé avec HgCl ₂ : 95°-6° chloroplatinate : 170° (dec.)	1-45
16	<chem>CC(C)CN1CCCC1</chem> $C_8H_{11}N$ Isopropyl-3-pyridine	P. eb. 744 : 179, 3° D_4^{20} : 1, 4965	picrate : 138, 1°-0, 6°	45

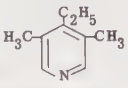
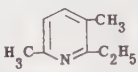
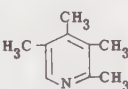
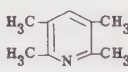
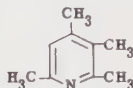
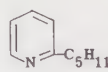
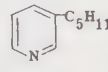
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
17	<chem>CC(C)c1cc(C)cnc1</chem> $C_8H_{11}N$ Isopropyl-4-pyridine	P. eb. ₇₄₃ : 181,5 ⁰ n_D^{20} : 1,4962	picrate : 138,4 ⁰ -9,6 ⁰ picrolonate : 208 ⁰ chloroplatinate : 205 ⁰	45
18	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Méthyl-2-éthyl-4-pyridine	P. eb. ₇₅₁ : 177 ⁰ -9 ⁰	picrate : 141-2 ⁰ chloroplatinate : 203 ⁰	1-79
19	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Méthyl-2-éthyl-3-pyridine	P. eb. ₁₄ : 67 ⁰ -9 ⁰	picrate : 140 ⁰ -1 ⁰ iodométhylate : 136 ⁰	43
20	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Méthyl-2-éthyl-5-pyridine ou aldéhyde collidine	P. eb. : 174 ⁰ -5 ⁰	picrate : 164 ⁰ chloroplatinate : 181 ⁰ -2 ⁰ composés avec $HgCl_2$: 64 ⁰ : 168 ⁰	19-80
21	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Méthyl-2-éthyl-6-pyridine	P. eb. : 160 ⁰ -1,5 ⁰ D^{15} : 0,9229	picrate : 127 ⁰ -7,5 ⁰ chloroplatinate : 188 ⁰ -90 ⁰ (dec.)	81
22	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Ethyl-2-méthyl-4-pyridine	P. eb. : 172 ⁰ -3 ⁰	picrate : 122 ⁰ -3 ⁰ composé avec $HgCl_2$: 94 ⁰ 6 ⁰ chloroplatinate : 239 ⁰	82
23	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Ethyl-2-méthyl-5-pyridine	P. eb. : 171 ⁰ P. eb. ₁₂ : 73 ⁰ -6 ⁰	picrate : 144 ⁰ -5 ⁰ stiphnate : 170 ⁰ (dec.)	75
24	<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1</chem> $C_8H_{11}N$ Méthyl-3-éthyl-4-pyridine	P. eb. : 192 ⁰ -3 ⁰ D_4^{20} : 0,9485 n_D^{20} : 1,5080	picrate : 144 ⁰ -5 ⁰	83

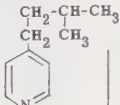
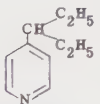
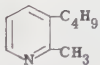
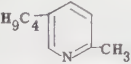
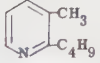
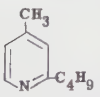
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
25	 $C_8H_{11}N$ Ethyl-3-méthyl-4-pyridine ou β -collidine	P. eb. : 198° P. eb. ₁₂ : $76^{\circ}-7^{\circ}$	picrate : $147^{\circ}-8^{\circ}$ chloroaurate : $140^{\circ}-1^{\circ}$ chloroplatinate : 220° (dec.)	80-84-85
26	 $C_8H_{11}N$ Triméthyl-2, 3, 4-pyridine ou 2, 3, 4-collidine	P. eb. : 185° D_4° : 0,9698 D_4^{23} : 0,951 $n_D^{22,7}$: 1,5129	picrate : $164,5^{\circ}$ stiphnate : 169° picrolonate : 239° chloroaurate : $181^{\circ}-2^{\circ}$ chloroplatinate : $265^{\circ}-6^{\circ}$ (dec.)	73-21 86
27	 $C_8H_{11}N$ Triméthyl-2, 3, 5-pyridine ou 2, 3, 5-collidine	P. eb. : $183^{\circ}-5^{\circ}$	picrate : 183°	76
28	 $C_8H_{11}N$ Triméthyl-2, 3, 6-pyridine ou 2, 3, 6-collidine	P. eb. : $173^{\circ}-4^{\circ}$	picrate : 146° chloroplatinate : 228°	48-87
29	 $C_8H_{11}N$ Triméthyl-2, 4, 5-pyridine ou 2, 4, 5-collidine	P. eb. : $188^{\circ}-9^{\circ}$	picrate : $159^{\circ}-60^{\circ}$ chloroplatinate : $191^{\circ}-2^{\circ}$ (dec.)	48
30	 $C_8H_{11}N$ Triméthyl-2, 4, 6-pyridine ou 2, 4, 6-collidine	P. eb. : $171^{\circ}-2^{\circ}$ D^{15} : 0,917	picrate : $155^{\circ}-6^{\circ}$ nitrate : 199° (dec.) composé avec $HgCl_2$: 155° chloroplatinate : $223^{\circ}-4^{\circ}$	17-23
31	 $C_9H_{13}N$ Butyl-2-pyridine	P. eb. : $191^{\circ}-3^{\circ}$ D_4^{16} : 0,9135	picrate : 94° composé avec $HgCl_2$: 102° chloroplatinate : $146-7^{\circ}$	38-10

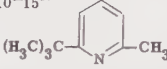
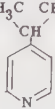
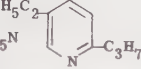
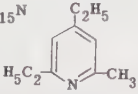
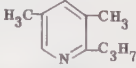
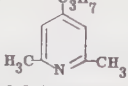
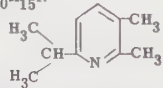
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
32	<chem>C9H13N</chem>  Butyl-3-pyridine	P. eb. ₇₄₃ : 38°-9° D ₂₀ ²⁰ : 0,924 n _D ²⁰ : 1,4909	picrate : 90°-0,5° chlorhydrate : 123°-4°	88
33	<chem>C9H13N</chem>  Butyl-4-pyridine	P. eb. ₇₄₃ : 207°-9° D ₄ ²⁰ : 0,9157 n _D ²⁰ : 1,4946	picrate : 112,8°-3,8° chlorhydrate : 149°-51°	78
34	<chem>C9H13N</chem>  Isobutyl-2-pyridine	P. eb. ₇₄₀ : 177°-9° n _D ²⁵ : 1,4832	picrate : 280°-1° (dec.) chloroplatinate : 191°-3°	27 35
35	<chem>C9H13N</chem>  Isobutyl-4-pyridine	P. eb. : 197°-9° D ₄ ²⁰ : 0,9102 n _D ²⁰ : 1,4920	picrate : 121°-1,5°	78
36	<chem>C9H13N</chem>  sec. butyl-2-pyridine	P. eb. : 174°-5°	chloroplatinate : 166°	35
37	<chem>C9H13N</chem>  sec. butyl-4-pyridine	P. eb. ₇₄₀ : 194°-5° D ₄ ⁰ : 0,9363 D ₄ ¹⁹ : 0,9207	picrate : 142°	44-34
38	<chem>C9H13N</chem>  tert. butyl-2-pyridine	P. eb. ₇₄₃ : 169° n _D ²⁰ : 1,4891	picrate : 104,6° 5,2°	45
39	<chem>C9H13N</chem>  Tert. butyl-3-pyridine	P. eb. ₇₄₂ : 194° n _D ²⁰ : 1,4965	picrate : 153,9°-4,4°	45
40	<chem>C9H13N</chem>  Tert. butyl-4-pyridine	P. eb. ₇₄₉ : 196° n _D ²⁰ : 1,4958	picrate : 130,9°-1,4°	45

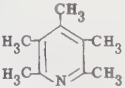
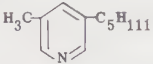
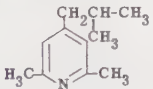
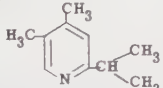
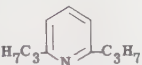
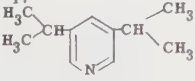
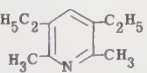
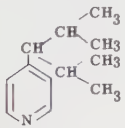
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
41	$C_9H_{13}N$  Méthyl-2-propyl-3-pyridine	P. eb. : $200^{\circ}-1^{\circ}$	picrate : $130^{\circ}-1^{\circ}$	89
42	$C_9H_{13}N$  Méthyl-2-propyl-4-pyridine	P. eb. —	picrate : 117°	90
43	$C_9H_{13}N$  Méthyl-2-propyl-6-pyridine	P. eb. —	picrate : $134^{\circ}-4,5^{\circ}$	91
44	$C_9H_{13}N$  Méthyl-3-propyl-4-pyridine	P. eb. ₁₃ : $93^{\circ}-4^{\circ}$ D_4^{20} : 0,9329 n_D^{20} : 1,5040	picrate : $136^{\circ}-8^{\circ}$	83
45	$C_9H_{13}N$  Méthyl-2-isopropyl-5-pyridine	P. eb. ₇₆₀ : $190^{\circ}-1^{\circ}$ P. eb. ₁₅ : $73^{\circ}-4^{\circ}$	picrate : $167,5^{\circ}$	76
46	$C_9H_{13}N$  Isopropyl-2-méthyl-5-pyridine	P. eb. ₇₄₂ : $181^{\circ}-3^{\circ}$	picrate : $113^{\circ}-4^{\circ}$	92
47	$C_9H_{13}N$  Isopropyl-3-méthyl-4-pyridine	P. eb. ₁₂ : $82^{\circ}-5^{\circ}$	picrate : $172^{\circ}-173,5^{\circ}$	Voir partie expérimentale de cette dissertation (p.66)
48	$C_9H_{13}N$  Diéthyl-2,4-pyridine	P. eb. : $187^{\circ}-8^{\circ}$ D° : 0,9338	picrate : $98^{\circ}-100^{\circ}$ chloroplatinate : $170^{\circ}-1^{\circ}$	1

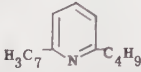
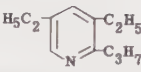
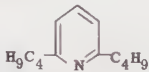
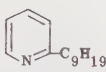
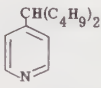
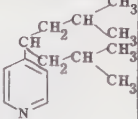
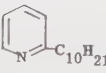
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
49	$C_9H_{13}N$  Diéthyl-2, 5-pyridine	P. eb. $_{17}$: $81^{\circ}-2^{\circ}$ n_D^{18} : 1,4969	picrate : $113^{\circ}-4,5^{\circ}$ chloroplatinate : 146°	42
50	$C_9H_{13}N$  Diéthyl-3, 4-pyridine	P. eb. $_{710}$: $207^{\circ}-9^{\circ}$	picrate : 139° chloroplatinate : 221° (dec.)	93
51	$C_9H_{13}N$  Diéthyl-2, 6-pyridine	P. eb. $_{17}$: $71^{\circ}-3^{\circ}$	picrate : 115° chloroplatinate : $211^{\circ}-12^{\circ}$ chloroaurate : 92° iodométhylate : 142°	94
52	$C_9H_{13}N$  Diéthyl-3, 5-pyridine	P. eb. : 208° P. eb. $_{22}$: $84^{\circ}-6^{\circ}$	picrate : $159^{\circ}-60^{\circ}$ chloroplatinate : $196^{\circ}-200^{\circ}$ chloroaurate : $213^{\circ}-6^{\circ}$ iodométhylate : 143° picrolonate : 161° stiphate : 160°	95
53	$C_9H_{13}N$  Diméthyl-2, 4-éthyl-3-pyridine	P. eb. —	picrate : $137^{\circ}-9^{\circ}$ chloroaurate : 137° chloroplatinate : $223^{\circ}-5^{\circ}$ chlorohydrate : $189^{\circ}-91^{\circ}$	96
54	$C_9H_{13}N$  Diméthyl-2, 6-éthyl-3-pyridine	P. eb. $_{13}$: 75°	picrate : 122°	43
55	$C_9H_{13}N$  Diméthyl-2, 6-éthyl-4-pyridine	P. eb. : 186° D_{14}^{14} : 0,916	picrate : $119^{\circ}-20^{\circ}$ chloroplatinate : $210-11^{\circ}$	97
56	$C_9H_{13}N$  Diméthyl-3, 5-éthyl-2-pyridine	P. eb. : $197^{\circ}-9^{\circ}$	picrate : $155^{\circ}-6^{\circ}$	98

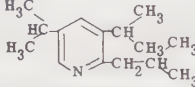
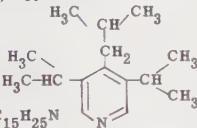
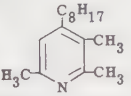
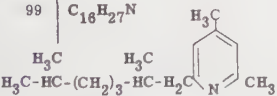
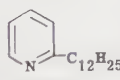
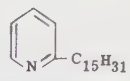
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
57	 $C_9H_{13}N$ Diméthyl-3, 5-éthyl-4-pyridine	P. eb. 748 : $215^{\circ}-20^{\circ}$ D_4^0 : 0,9672 D_4^{20} : 0,9516 n_D^{26-7} : 1,5064	picrate : $155^{\circ}-6^{\circ}$ chloroaurate : 138°	98
58	 $C_9H_{13}N$ Ethyl-2-diméthyl-3, 6-pyridine	P. eb. 765 : $181^{\circ}-2^{\circ}$	picrate : 127°	99
59	 $C_9H_{13}N$ Tétraméthyl-2, 3, 4, 5-pyridine	P. eb. : $232^{\circ}-4^{\circ}$	picrate : $170^{\circ}-2^{\circ}$ chloroplatinate : $209^{\circ}-10^{\circ}(\text{dec.})$	100
60	 $C_9H_{13}N$ Tétraméthyl-2, 3, 5, 6-pyridine	P. f. : $81^{\circ}-2^{\circ}$ P. eb. : $197^{\circ}-8^{\circ}$	picrate : $173^{\circ}-0,5^{\circ}$ picrolonate : $259^{\circ}-60^{\circ}$ iodométhylate : 178°	101
61	 $C_9H_{13}N$ Tétraméthyl-2, 3, 4, 6-pyridine	P. eb. 750 : 203° n_D^{25} : 1,5087 D_4^{25} : 0,9322	picrate : $122,5^{\circ}-3^{\circ}$ picrolonate : $225,5^{\circ}$ iodométhylate : $192,3^{\circ}$	102
62	 $C_{10}H_{15}N$ Amyl-2-pyridine	P. eb. : $206,5^{\circ}-207^{\circ}$ D_4^0 : 0,9175 D_4^{20} : 0,9016	picrate : 73° chloroplatinate : $160^{\circ}(\text{dec.})$	44
63	 $C_{10}H_{15}N$ Amyl-3-pyridine	P. eb. 748 : $224^{\circ}-6^{\circ}$ n_D^{25} : 1,4892		103

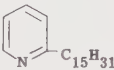
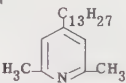
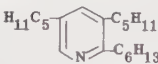
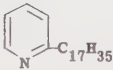
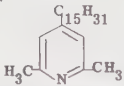
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
64	$C_{10}H_{15}N$  Amyl-4-pyridine	P. eb. : $229^{\circ}-30^{\circ}$ D_4^0 : 0,9203 D_4^{20} : 0,9031	picrate : $102^{\circ}-3^{\circ}$ chloroplatinate : 203°	44
65	$C_{10}H_{15}N$  Isoamyl-2-pyridine	P. eb. : 200° D_4^0 : 0,9158 D_4^{20} : 0,8981	picrate : 105° chloroplatinate : 160° (dec.)	44
66	$C_{10}H_{15}N$  Isoamyl-4-pyridine	P. eb. : $222, 2^{\circ}$ D_4^{20} : 0,9039 n_D^{20} : 1,4900 D_4^0 : 0,9183	picrate : $115, 4^{\circ}-116^{\circ}$	44-46-78
67	$C_{10}H_{15}N$  Diéthylméthyl-4-pyridine	P. eb. : $200^{\circ}-2^{\circ}$ D_4^0 : 0,9367 D_4^{24} : 0,9130	picrate : 105°	104
68	$C_{10}H_{15}N$  Méthyl-2-butyl-3-pyridine	P. eb. : $222^{\circ}-3^{\circ}$	picrate : $124^{\circ}-5^{\circ}$	89
69	$C_{10}H_{15}N$  Méthyl-2-butyl-5-pyridine	P. eb. $_{12}$: 89°	picrate : $135^{\circ}-6^{\circ}$ chloroplatinate : $134^{\circ}-5^{\circ}$	36
70	$C_{10}H_{15}N$  Butyl-2-méthyl-3-pyridine	P. eb. $_{756}$: $205^{\circ}-7^{\circ}$ n_D^{20} : 1,4950	picrate : $64^{\circ}-5^{\circ}$ chloroplatinate : $183^{\circ}-5^{\circ}$	105
71	$C_{10}H_{15}N$  Butyl-2-méthyl-4-pyridine	P. eb. $_{740}$: $201^{\circ}-2^{\circ}$ n_D^{20} : 1,4778 D_{27}^{27} : 0,885	picrate : $88, 5^{\circ}-90, 5^{\circ}$	106

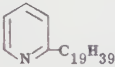
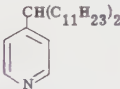
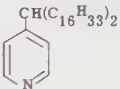
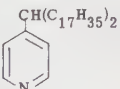
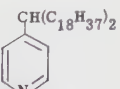
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
72	$C_{10}H_{15}N$  Méthyl-3-butyl-4-pyridine	P. eb. ₁₄ : 106°-8° D_4^{20} : 0,9264 n_D^{20} : 1,4989	picrate : 134°-5°	83
73	$C_{10}H_{15}N$  Méthyl-2-t-butyl-6-pyridine	P. eb. : 179°-80° D_O : 0,9158		107
74	$C_{10}H_{15}N$  Ethyl-3-isopropyl-4-pyridine	P. eb. ₁₂ : 87°-89°	picrate : 134°	39
75	$C_{10}H_{15}N$  Propyl-2-éthyl-5-pyridine	P. eb. ₁₂ : 89°	picrate : 99°-100°	36
76	$C_{10}H_{15}N$  Méthyl-2-diéthyl-4, 6-pyridine	P. eb. : 200°-210°	picrate : 82° chloroplatinate : 209° chlorostannate : 222°-23°	108
77	$C_{10}H_{15}N$  Propyl-2-diméthyl-3, 5-pyridine	P. eb. ₁₀ : 100°-110°	picrate : 150°-1° iodométhylate : 127°	109
78	$C_{10}H_{15}N$  Diméthyl-2, 6-propyl-4-pyridine	P. eb. : 193°-5°	picrate : 83° chloroaurate : 145° chloroplatinate : 220° iodométhylate : 182°	90
79	$C_{10}H_{15}N$  Diméthyl-2, 3-isopropyl-6-pyridine	P. eb. ₇₄₇ : 197, 4°-7, 8° D_4^{20} : 0,9036 n_D^{20} : 1,4952	picrate : 99°-100°	92

No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
80	$C_{10}H_{15}N$  Pentaméthylpyridine	P. eb. ₁₀ : 100°	picrate : 135°-6° chlorhydrate : 228° bisulfate : 194°-6° (dec.) iodométhylate : 183°	25
81	$C_{11}H_{17}N$  Amyl-3-méthyl-5-pyridine	P. eb. ₁₀ : 120°	picrate : 145°	49
82	$C_{11}H_{17}N$  Diméthyl-2, 6-isobutyl-4-pyridine	P. eb. : 210°-13° D ₄ ¹⁸ ₁₈ : 0,8961	picrate : 114°-5° chloroplatinate : 208°-9° (dec.)	97
83	$C_{11}H_{17}N$  dl. sec. butyl-2-diméthyl-4, 5-pyridine	P. eb. ₇₅₂ : 214° D ₄ ²⁰ : 0,8991 n _D ²⁰ : 1,4947	picrate : 127°-8°	110
84	$C_{11}H_{17}N$  dipropyl-2, 6-pyridine	P. eb. ₄ : 54°-6°		111
85	$C_{11}H_{17}N$  diisopropyl-3, 5-pyridine	p. f. : 46° P. eb. : 223°-4°	picrate : 131°-2° chloroplatinate : 185° (dec.)	112
86	$C_{11}H_{17}N$  diméthyl-2, 6-diéthyl-3, 5-pyridine	P. eb. ₂₄ : 111°-12°	picrate : 146° picrolonate : 203° (dec.) stiphnate : 147° (dec.)	113
87	$C_{12}H_{19}N$  di-isopropyl-méthyl-4-pyridine	P. eb. : 208°-10°	picrate : 115°	44

No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
88	$C_{12}H_{19}N$  Butyl-2-propyl-6-pyridine	P. eb. : $228^{\circ}-30^{\circ}$		114
89	$C_{12}H_{19}N$  Propyl-2-diéthyl-3, 5-pyridine	P. eb. $_{745}^{\circ}$: 242° D_0° : 0,9141 D_0^{20} : 0,9042	picrate : $123,5^{\circ}$ chloroplatinate : 167°	95-115
90	$C_{13}H_{21}N$  Octyl-4-pyridine	P. eb. : $265^{\circ}-8^{\circ}$	picrate : $88^{\circ}-9^{\circ}$	78
91	$C_{14}H_{23}N$  Dibutyl-2, 6-pyridine	P. eb. : $243^{\circ}-4^{\circ}$	chloroplatinate : 193° (dec.)	12
92	$C_{14}H_{23}N$  Nonyl-2-pyridine	P. eb. $_{3,5}^{\circ}$: 128°	picrate : 55°	116
93	$C_{14}H_{23}N$  Dibutyl-méthyl-4-pyridine	P. eb. : $265^{\circ}-7^{\circ}$	picrate : $114^{\circ}-6^{\circ}$	44
94	$C_{14}H_{23}N$  Diisobutyl-méthyl-4-pyridine	P. eb. : 261° D_4° : 0,9027 D_4^{20} : 0,8823	picrate : 89° chloroplatinate : 180° (dec.)	44
95	$C_{15}H_{25}N$  Décyl-2-pyridine	P. eb. $_3^{\circ}$: 138°	picrate : 67°	116

No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
96	$C_{15}H_{25}N$  Isobutyl-2-diisopropyl-3,5-pyridine	P. eb. 740 : 258°-9° D_4^{20} : 0,8981 D_4^{20} : 0,8833	picrate : 133° chlorhydrate : 82°	115
97	 Diisopropyl-3,5-isobutyl-4-pyridine	P. eb. : 255°-56° D_4^{20} : 0,9005 D_4^{15} : 0,8888	picrate : 134° chloroplatinate : 210 (dec.)	112
98	$C_{16}H_{27}N$  Triméthyl-2,3,6-octyl-4-pyridine			117
99	$C_{16}H_{27}N$  Diméthyl-2,4-heptyl-(diméthyl-2,6)-2-pyridine	P. eb. 0,003 : 85°-8° D_4^{23} : 0,8766 n_D^{23} : 1,4813	picrolonate : 113,5°-4,5°	118
100	$C_{17}H_{29}N$  Dodécyl-2-pyridine	p. f. : 5° P. eb. 16 : 186° D_4^{15} : 0,8827 n_D^{16} : 1,4858	picrate : 64°-5°	119
101	$C_{17}H_{29}N$  Dodécyl-4-pyridine	p. f. : 1° P. eb. 9 : 186° D_4^{14} : 0,8867 n_D^{14} : 1,4856	picrate : 108°-9°	119
102	$C_{18}H_{31}N$  Tridécyl-2-pyridine	p. f. : 19° P. eb. 10 : 199°	picrate : 78° picrolonate : 85° chlorhydrate : 52°-109°	120

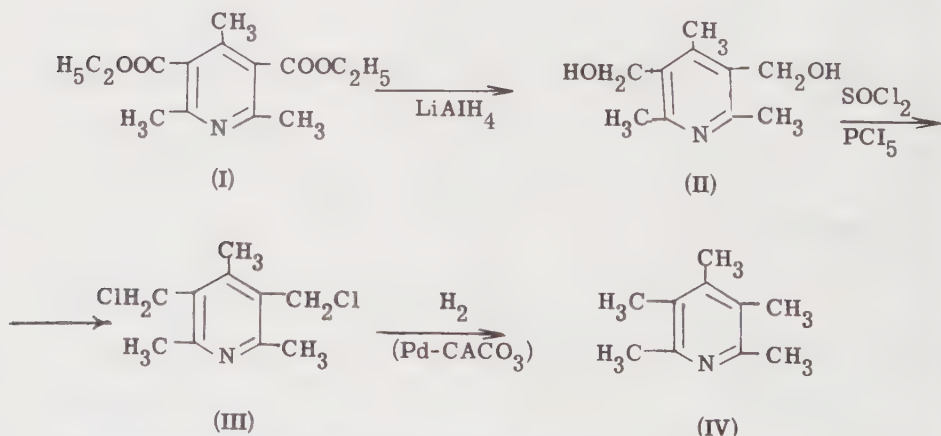
No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p.f.	Références
103	$C_{20}H_{35}N$  Pentadecyl-2-pyridine	p.f. : 29° P. eb. $_{10}$: 215°	picrate : 85° picrolonate : 92° chlorhydrate : 59° 118°	120
104	$C_{20}H_{35}N$  Diméthyl-2, 6-tridécy-4-pyridine	P. eb. $_{13}$: $215^{\circ}-17^{\circ}$		121
105	$C_{21}H_{37}N$  Hexyl-2-dipentyl-3, 5-pyridine	P. eb. : $355^{\circ}-365^{\circ}$		122
106	$C_{22}H_{39}N$  Heptadécyl-2-pyridine ou cétyl-2-pyridine	p.f. : 37° : $23,5^{\circ}$ p. eb. $_{10}$: 231°	picrate : 87° picrolonate : $95,5^{\circ}$ chlorhydrate : 65° 125°	104-120
107	$C_{22}H_{39}N$  Heptadécyl-4-pyridine ou cétyl-4-pyridine	p.f. : 33° P. eb. $_{2,5}$: $207^{\circ}-10^{\circ}$	picrate : 115°	104
108	$C_{22}H_{39}N$  Diméthyl-2, 6-pentadécyl-4-pyridine	P. eb. $_{10}$: $240^{\circ}-2^{\circ}$	picrate : 71° chlorhydrate : $78^{\circ}-9^{\circ}$ chloroplatinate : $107^{\circ}-8^{\circ}$	123

No	Alcoyl-pyridines	Constantes physiques	Dérivés et p. f.	Références
109	$C_{23}H_{41}N$  Octadécyl-4-pyridine	p. f. : 36° P. eb. 6 : 214°-6°	picrate : 107°	119
110	$C_{23}H_{41}N$  Nonadécyl-2-pyridine	p. f. : 37° 46° P. eb. 3 : 225°	picrate : 93°-4° picrolonate : 99°-100° chlorhydrate : 73° : 134°	119-120
111	$C_{24}H_{43}N$  Nonadécyl-4-pyridine	p. f. : 38° P. eb. 1, 5 : 235°	picrate : 109°-10°	119
112	$C_{28}H_{51}N$  Diundécyl-méthyl-4-pyridine	p. f. : 35°-6° P. eb. 9 : 260°-5°	picrate : 73°-4°	119
113	$C_{38}H_{71}N$  Dicétyl-méthyl-4-pyridine	p. f. : 68° P. eb. 2, 5 : 300°-10°	picrate : 68°-70°	104
114	$C_{39}H_{73}N$  Di-heptadécyl-méthyl-4-pyridine	p. f. : 61°-2° P. eb. 6 : 280°-300°	picrate : 72°-3°	119
115	$C_{42}H_{79}N$  Dioctadécyl-méthyl-4-pyridine	p. f. : 65° P. eb. 5 : 335°	picrate : 75°-6°	119

INTRODUCTION A LA PARTIE EXPERIMENTALE

Notre travail a consisté à préparer synthétiquement trois nouvelles alcoyl-pyridines: la pentaméthylpyridine (25), l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine (39), l'isopropyl-3-méthyl-4-pyridine.

Pentaméthylpyridine. Cette pyridine a été obtenue à partir de l'ester de l'acide triméthyl-2, 4, 6-pyridine dicarbonique-3, 5 (I) facilement accessible selon la méthode de Hantsch (23). L'hydrure de lithium et d'aluminium réduit l'ester en dioxyméthyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine (P.f. 186°) (II) dont la transformation en dichlorométhyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine (P.f. 85°) (III) se fait soit par action du chlorure de thionyle soit par action du pentachlorure de phosphore dissous dans POCl_3 . Le chlore est ensuite hydrogénolysé soit par l'hydrure de lithium et d'aluminium (avec de mauvais rendements), soit par hydrogénation catalytique avec H_2 en présence de palladium adsorbé sur carbonate de calcium (avec de très bons rendements).



La pentaméthylpyridine (IV) est un liquide incolore, p. eb. 10 mm: 99-100°. Très hygroscopique elle prend rapidement au contact de l'air, une demie molécule d'eau, en donnant un hydrate cristallisé $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (p.f. 51-2°). Nous avons préparé les sels suivants de la pentaméthylpyridine: picrate p.f. 135°6°; chlorhydrate p.f. 228°; bisulfate p.f. 196° (dec.); iodométhylate p.f. 183°. Autres constantes physiques de la pentaméthyl-

pyridine: n_D^{17} : 1,5237. Spectre d'absorption: max. 272 m μ ; K_B (20°) = $8,5 \cdot 10^{-6}$.

Au cours de cette synthèse on a préparé quelques dérivés des produits intermédiaires et on a étudié différentes propriétés de la pentaméthylpyridine elle-même:

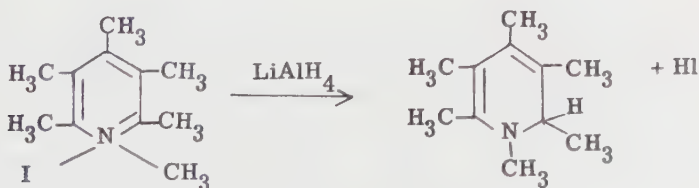
a) la dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine a été caractérisée par son diacétate (p.f. 120°) et son dibenzoate (p.f. 104°).

b) la dichlorométhyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine réagit avec la triméthylamine pour donner le dichlorhydrate de la bis-(triméthylammonium-méthyl)-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine. Toutefois cette substance n'a pas donné des analyses élémentaires exactes, bien qu'on ait cherché de la purifier pour l'intermédiaire de son picrate (analyse exacte pour le tripicrate p.f. 167°-71°) et bien que son p.f. soit net à 117° (dec.). Probablement il s'agit là d'un produit hydraté.

c) Des trois méthyles actifs de la pentaméthylpyridine, deux seulement se condensent avec l'aldéhyde benzoïque, même en présence d'un fort excès de réactif. On obtient deux produits: un monostilbazole (p.f. 84°-5°) et un distilbazole (p.f. 219,5°). La position dans laquelle la condensation se produit n'a pas pu être établie d'une manière précise, toutefois d'après ce que nous savons (124) (125) (126) (127) (128) (129) sur la réactivité chimique des pyridines méthylées en α , β , γ on peut supposer que seuls les deux groupes méthylés situés en α et α' réagissent avec l'aldéhyde benzoïque.

d) Les sels d'ammonium quaternaires cycliques traités par $LiAlH_4$ donnent des produits o-dihydrogénés avec élimination de l'anion (sous forme d'acide halogéné) (130).

L'iodure de N-méthylpentaméthylpyridinium réagit d'une manière identique avec formation de N-méthyl-o-dihydro-pentaméthylpyridine.

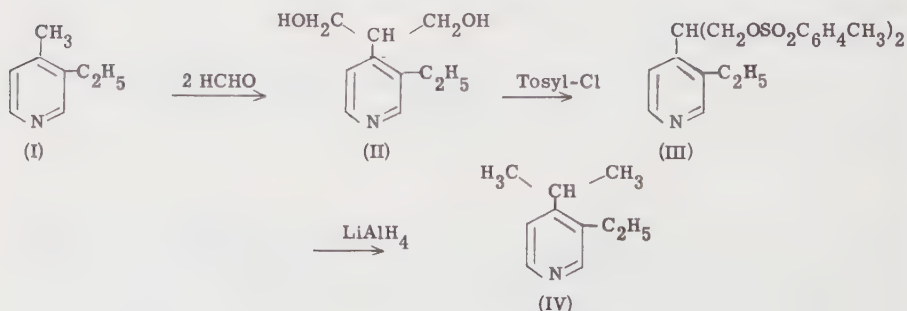


Le dérivé o-dihydrogéné est un composé doué d'un grand pouvoir réducteur; il s'altère déjà à l'air. Il se présente sous forme d'un liquide jaune pâle, d'odeur désagréable, p. eb. 0.03 mm: 40°-45°.

e) La N-méthyl-o-dihydro-pentaméthylpyridine, soumise à l'hydrogénation en solution alcoolique en présence de platine n'absorbe qu'une molécule d'hydrogène et donne un produit (p. eb. 11 mm: 75-78°) (picrate: p.f. 184°-185°) dont l'analyse et l'hydrogénation ultérieure en solution acétique confirme le caractère non saturé. L'hydrogénation en solution acétique a permis d'isoler la N-méthyl-pentaméthylpipéridine sous forme de picrate (p.f. 185°-187°, analyse exacte).

f) Les essais de réduction de la pentaméthylpyridine en pentaméthylpipéridine, à la température et pression normales, en présence de platine n'ont pas réussi, pas plus qu'à chaud (90°) et sous pression (30 atm).

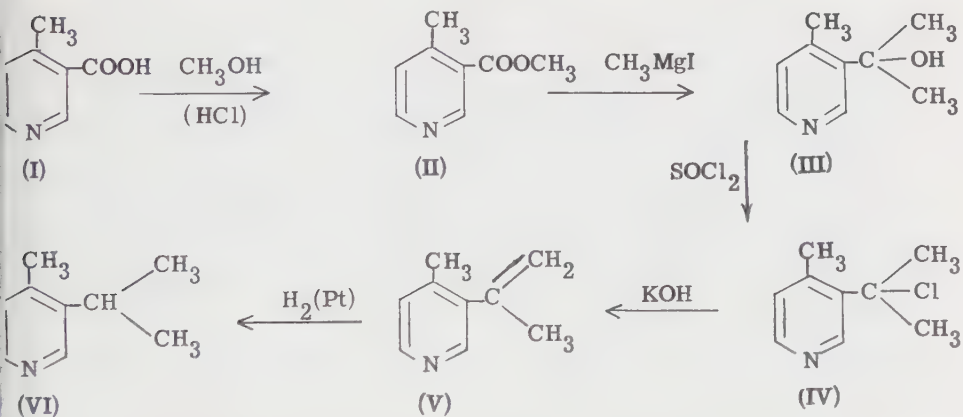
Ethyl-3-isopropyl-4-pyridine. La synthèse de cette pyridine se fait comme suit: par condensation de la β -collidine (I) et de la formaldéhyde on obtient l'éthyl-3-(propandiol-1', 3')-2', 4-pyridine (II) (131) que le chlorure de l'acide para-toluènesulfonique (en solution dans la pyridine) transforme en ditosylate correspondant (III). La scission hydrogénolytique de ce composé s'effectue au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour aboutir à l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine (IV).



L'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine est une base d'odeur caractéristique, p. eb. 12° : 87° - 89° , picrate: p. f. 134° , oxalate: p. f. 108° , spectre d'absorption de la base max. 260 m

Dans une première série d'expériences nous avons essayé d'obtenir l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine à partir du dialcool II que nous avons ioduré à l'aide de P + HJ puis réduit en présence de Zn. La base ainsi obtenue de formule brute $C_{10}H_{13}N$ ne correspond pas au produit attendu. Nous n'avons pas cherché à éclaircir la constitution de ce produit qui se forme selon un mécanisme non prévu.

Isopropyl-3-méthyl-4-pyridine. La voie suivie pour la préparation de cette base a été la suivante:



Le produit de départ a été obtenu par oxydation de la lépidine qui donne tout d'abord selon un ancien travail de Hoogewerf et Van Dorp (132) l'acide méthyl-4-pyridine-dicarbonique-2,3, puis par décarboxylation l'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3 (I).

L'acide monocarbonique ainsi obtenu a été esterifié en présence de méthanol et d' HCl . Par action de l'iodure de méthyl-magnésium l'ester (II) se transforme dans l'alcool (III). Un excès de chlorure de thionyle transforme cet alcool tertiaire en chlorure (IV); le chlorure, qui n'a pas été isolé, a été traité par la potasse alcoolique pour donner la méthyl-4-isopropényl-3-pyridine (V) dont l'hydrogénation avec du platine comme catalyseur conduit à la pyridine (VI). C'est un liquide incolore, très soluble dans l'éther, l'alcool, peu

soluble dans l'eau et entraînable à la vapeur d'eau; p. eb. 12 mm : 82° - 85° ; spectre d'absorption max.: $261\text{ m}\mu$; picrate: 172° - $173,5^{\circ}$; 1,5 g d'acide (I) produisent 0,5 g de pyridine finale.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Synthèse de la pentaméthylpyridine, préparation de ses dérivés et réactions

Dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine

20 g de triméthyl-2,4,6-dicarbonat d'éthyle-3,5 sont dissous dans 110 ml d'éther absolu et ajoutés goutte à goutte à une solution de 3,8 g d'hydruure de lithium et d'aluminium. La solution de l'hydruure dans 160 ml d'éther absolu est placée dans un ballon à trois cols (capacité un litre) pourvu d'un entonnoir à robinet (où l'on met la solution de l'ester), d'un agitateur avec joint à mercure et d'un réfrigérant à reflux. L'appareil doit être bien sec. Quand la première goutte de la solution d'ester vient en contact avec l'hydruure, on a immédiatement une forte coloration jaune citron suivie de précipitation. On agite et on continue à ajouter l'ester. La réaction est exothermique et il faut refroidir le flacon avec de l'eau et de la glace jusqu'à ce qu'un tiers de la solution de l'ester ait été ajouté. A ce moment la réaction est moins tumultueuse et avant la fin de la réaction on chauffe à l'ébullition. On continue à chauffer pendant une heure après avoir ajouté tout l'ester. La réaction étant terminée on décompose l'hydruure de lithium et d'aluminium qui n'a pas réagi avec de l'eau en prenant soin de bien refroidir et de ne pas ajouter un excès d'eau (on obtient facilement cela en arrêtant l'addition d'eau lorsque toute la masse réactionnelle est décolorée). On filtre le contenu du ballon pour éliminer l'éther et le résidu est lavé plusieurs fois à l'éther. La masse solide est extraite avec 60 ml d'alcool bouillant et on filtre rapidement à chaud. On répète l'opération une deuxième fois; deux extractions suffisent pour dissoudre toute la dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine. Après avoir éliminé le solvant par distillation sous vide, on obtient une suspension

de cristaux dans un résidu huileux, on filtre et on recristallise dans l'eau. On obtient ainsi 10,5 g de dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine. Rendement 80%. Les cristaux sont incolores, prismatiques, p.f. 186°. La dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine est facilement soluble dans l'alcool éthylique chaud, l'eau chaude, et presque insoluble dans l'éther.

$C_{10}H_{15}O_2N$	Calculé	C 66,29	H 8,28	N 7,73%
(181)	Trouvé	" 66,24	" 8,33	" 7,91%

Diacétate de dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine

On met dans un petit ballon de 50 ml 0,5 g de dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine, on ajoute 3 ml de pyridine anhydre et 1 ml d'anhydride acétique. On abandonne le mélange pendant 12 heures à la température ordinaire. On évapore sous vide pour chasser toute la pyridine, on ajoute de l'eau au résidu et on extrait à l'éther. Après avoir lavé plusieurs fois l'extrait étheré à l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant on obtient une substance qui cristallise en longues aiguilles blanches; après recristallisation de l'éther de pétrole la substance présente un p.f. 120°.

$C_{14}H_{19}O_4N$	Calculé	C 63,39	H 7,13	N 5,28%
(265)	Trouvé	" 63,59	" 7,25	" 5,31%

Dibenzoate de dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine

On introduit dans un ballon de 50 ml 0,5 g de dioxyméthyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine, 0,7 g de chlorure de benzoyle et 0,4 g de pyridine, on chauffe à 60° sur bain-marie pendant une heure. Le contenu du flacon est ensuite versé sur de la glace. Le dibenzoate se sépare sous forme huileuse, puis cristallise. Recristallisation dans l'éther, p.f. 104°. Longues aiguilles incolores, odeur fruitée.

$C_{24}H_{23}O_4N$	Calculé	C 74,29	H 5,91	N 3,59%
(389)	Trouvé	" 74,40	" 6,22	" 3,61%

Dichlorométhyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine

4 g de dioxyméthyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine sont ajoutés lentement à un excès de chlorure de thionyle, en refroidissant à la glace, la réaction étant très exothermique. Quand tout l'alcool a été ajouté, on chauffe à reflux sur bain-marie pendant une heure, puis on évapore dans le vide l'excès de chlorure de thionyle jusqu'à obtention d'un résidu résineux qu'on dissout dans de l'eau glacée (prendre garde à ce que la température ne dépasse pas 10°). On rend la solution alcaline à l'aide de carbonate de sodium et après l'avoir extraite à l'éther plusieurs fois, on obtient de cet extrait un produit qui recristallise très bien dans l'éther de pétrole; p.f. 85°. Cette substance est très soluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, le benzène. Poids obtenu 4,6 g. Rendement 97 %. La substance cristallise en aiguilles incolores.

$C_{10}H_{13}NC l_2$	Calculé	C 55,29	H 5,98	N 6,4	Cl 32,25%
(219)	Trouvé	" 55,63	" 5,97	" 6,39	" 32,15%

On peut tout aussi bien chlorurer le diol par PCl_5 dans $POCl_3$. Pour cela on mélange 2,2 g de pentachlorure de phosphore avec 1 g de dioxyméthyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine et 1 g d'oxychlorure de phosphore qui sert de solvant. On chauffe sur bain marie pendant une demi-heure pour achever la réaction, ensuite on ajoute de la glace, on alcalinise à l'aide du carbonate de sodium (sans dépasser 10°), on extrait à l'éther selon la méthode classique; on obtient 0,95 g de dichlorure (rendement 80%).

Préparation de la pentaméthylpyridine à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium

Dans un ballon à trois cols (agitateur avec joint à mercure, entonnoir à robinet et réfrigérant à reflux), bien séché, on dissout 1,35 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 40 ml. de tétrahydrofurane anhydre. 4g de dichlorométhyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine, dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés goutte à goutte. On n'observe ni dégagement de chaleur ni changement de couleur. On chauffe alors à l'ébullition pendant deux heures et on décompose ensuite l'excès d'hydrure

avec 4 ml d'eau. On sépare le solide par filtration et on le lave deux fois avec du tétrahydrofurane. Après avoir séché la solution de tétrahydrofurane sur sulfate de sodium pendant une nuit on filtre et on évapore sous vide. On obtient un résidu solide qu'on recristallise dans l'éther de pétrole; p. f. 51° - 52° , et un résidu huileux qu'on distille dans un tube à boules sous 8 mm de pression.

1ère fraction 40° - 80°

A 40° - 70°

B 70° - 85°

C résidu

IIème fraction 80° - 100°

A' jusqu'à 85°

B' 95° - 100°

C' au dessus de 100°

Les fractions cristallisent sous forme de longs prismes incolores qui fondent autour de 50° - 52° . L'analyse du produit cristallisé correspondant à la fraction B' (fraction qu'on a obtenu en quantité majeure) donne les résultats suivants:

Trouvé C 75,99 H 10,12 N 8,12%

Ce produit solide ne peut pas être la pentaméthylpyridine dont la composition élémentaire est la suivante:

$C_{10}H_{15}N$ C 80,53 H 10,06 N 9,3%

La pentaméthylpyridine hydratée possède une composition élémentaire plus voisine.

$2 C_{10}H_{15}N \cdot H_2O$ C 75,94 H 10,12 N 8,86%

Le rendement est mauvais.

Préparation de la pentaméthylpyridine par réduction catalytique du chlorure

Dans un flacon à hydrogénation on introduit 20 g de palladium adsorbé sur carbonate de calcium et 60 ml d'alcool. Après avoir activé le catalyseur avec l'hydrogène on ajoute 6,5 g de chlorométhyl-3,5-triméthyl-2,4,6-pyridine dissous dans 50 ml d'alcool. 1400 ccm d'hydrogène (quantité théorique 1600 ccm) sont absorbés régulièrement. La réaction terminée, on filtre l'alcool et on l'évapore sous vide. Le résidu consiste en produits d'addition

que le chlorure de calcium formé au cours de la réaction donne avec l'alcool, et en bases pyridiniques. Ce résidu est soluble dans l'eau; en traitant cette solution aqueuse par la potasse 2 N et en l'extrayant à l'éther on parvient à isoler le produit de réaction. Après avoir séché l'extrait sur sulfate de sodium on évapore l'éther et on distille le résidu huileux dans un tube à boules sous un vide de 11 mm.

Fractions	I	75°-85° (cristallise immédiatement)
	II	95°-105° A = 85°-90° (cristallisé) B = 102°-105° (liquide) C = résidu
	III	résidu jaunâtre

La fraction B a été analysée.

$C_{10}H_{15}N$	Calculé	C 80,53 H 10,06 N 9,3 %
(149)	Trouvé	" 80,91 " 10,54 " 9,29 %

On abandonne à l'air pendant une nuit le produit liquide analysé. Il cristallise alors avec une molécule d'eau de cristallisation.

$2 C_{10}H_{15}N \cdot 1 H_2O$	Calculé	C 75,94 H 10,12 N 8,86 %
(316)	Trouvé	" 75,26 " 9,50 " 8,57 %

Le point de fusion de ce produit est de 48°-49°. La pentaméthyl-pyridine est un liquide incolore dont le point d'ébullition à 10 mm est de 99°-100°. Elle est très soluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, le benzène, très peu soluble dans l'eau. La réaction décrite donne 3,8 g de pentaméthylpyridine (rendement 86 %).

Indice de réfraction de la pentaméthylpyridine:

$$n_D^{17} = 1,5237$$

Par titration conductimétrique *) on a pu calculer $pK_B = 8,77 \pm 0,002$.

*) La titration a été accomplie par M. K. Heller.

Spectre d'absorption de la pentaméthylpyridine

Le spectre dans l'ultraviolet a été pris en solution dans l'alcool et présente un maximum à 272 m μ (voir la courbe page 89).

Picrate de pentaméthylpyridine

A une solution de pentaméthylpyridine dans l'éther on ajoute une solution d'acide picrique dans l'éther. Le picrate cristallisé de l'alcool a un p.f. = 135°-137°.

$C_{16}H_{18}O_7N_4$ (378)	Calculé	C 50,87	H 4,76	N 14,81%
	Trouvé	" 51,35	" 4,96	" 14,52%

Chlorhydrate de pentaméthylpyridine

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution alcoolique de pentaméthylpyridine; on précipite le chlorhydrate formé avec de l'éther. Cristaux incolores qui fondent au dessus de 228°.

$C_{10}H_{16}NCl$ (185)	Calculé	Cl 18,91%
	Trouvé	" 19,00%

Bisulfate de pentaméthylpyridine

A 1,5 g de pentaméthylpyridine on ajoute 0,5 g d'acide sulfurique étendu dans 2 ml d'eau. On évapore l'eau dans le vide et on précipite le sel de l'alcool à l'aide d'éther. Substance incolore, très soluble dans l'eau et dans l'alcool. p.f. 194°-195°.

$C_{10}H_{15}N \cdot H_2SO_4$ (247)	Calculé	C 48,58	H 6,88	S 12,95%
	Trouvé	" 49,08	" 7,12	" 12,13%

Iodométhylate de pentaméthylpyridine

Dans un tube de verre on place 0,5 g de pentaméthylpyridine et 2 g d'iodure de méthyle. On scelle le tube et on le place dans un four à la température de 90° pendant deux heures. On ouvre alors le tube, on en retire le contenu qu'on lave à l'éther et on cristallise le produit de réaction dans l'alcool-éther. Cristaux incolores p.f. 183° .

$C_{10}H_{15}N$	Calculé	C 45,51	H 6,20	I 43,44	%
(199)	Trouvé	" 45,54	" 6,18	" 43,21	%

Condensation de la pentaméthylpyridine avec l'aldéhyde benzoïque

On scelle un tube de verre dans lequel on a placé 0,9 g de pentaméthylpyridine et 0,6 g d'aldéhyde benzoïque (rapport moléculaire = 1/1) avec un peu de chlorure de zinc anhydre (0,1 g). On chauffe pendant 5 heures à la température de 200° . On retire le produit de réaction du tube et on le fait bouillir dans 50 ml d'alcool méthylique: il reste un insoluble qu'on filtre à chaud. Ce résidu recristallisé trois fois du benzène possède un p.f. $219,5^{\circ}$. L'analyse élémentaire correspond au produit di-condensé. On évapore l'alcool du filtrat, on traite le résidu par un courant de vapeur d'eau pour en éliminer l'excès d'aldéhyde benzoïque, puis on l'extrait à l'éther. Après avoir évaporé l'éther, le résidu qui a encore une consistance visqueuse peut être précipité de l'alcool à l'aide d'eau. Il est recommandé de laisser la solution alcoolique en contact avec l'eau pendant 12 heures à basse température. On obtient une substance cristalline très faiblement colorée en jaune, p.f. 84° - 85° . Les résultats de l'analyse indiquent qu'on est en présence du produit monocondensé.

$C_{17}H_{19}N$	Calculé	C 86,00	H 8,01	N 5,9	% (monocondensé)
(237)	Trouvé	" 85,94	" 8,10	" 6,16	%
(p.f. 84° - 85°)					

$C_{24}H_{23}N$	Calculé	C 88,61	H 7,07	N 4,3	% (dicondensé)
(325)	Trouvé	" 88,45	" 7,16	" 4,29	%
(p.f. $219,5^{\circ}$)					

On obtient 0,275 g de produit monocondensé et 0,1 g de produit dicondensé.

Pour obtenir une plus grande quantité de produit dicondensé il faut faire réagir la pentaméthylpyridine avec un excès d'aldéhyde benzoïque, toujours en présence de chlorure de zinc anhydre: à partir de 0,3 g de pentaméthylpyridine et de 0,7 g d'aldéhyde benzoïque (en opérant la condensation à 200° pendant 5 heures) on obtient 0,1 g de produit dicondensé et 0,04 g de produit monocondensé.

N-méthyl-o-dihydro-pentaméthylpyridine

On introduit dans un ballon de 100 ml bien séché, muni d'un bon réfrigérant, 0,35 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dissous dans 50 ml d'éther absolu exempt de peroxide. Quand l'hydruure s'est dissous on introduit 1,5 g d'iodométhylate de pentaméthylpyridine et on fait bouillir le tout sous atmosphère d'azote pendant 24 heures. On décompose ensuite l'excès d'hydruure, d'abord avec de l'acétate de méthyle, ensuite avec de l'eau. On filtre rapidement l'éther et on sèche en atmosphère d'azote sur sulfate de sodium pendant une demi-heure. On filtre, on évapore rapidement l'éther et on distille le résidu sous haut vide. On obtient un liquide faiblement coloré en jaune qui distille entre 37°-40°/0,05 mm. Porté immédiatement à l'analyse, le liquide donne:

$C_{11}H_{19}N$	Calculé	C 80,00	H 11,51	N 8,48 %
(165)	Trouvé	" 80,09	" 11,46	" 8,49 %

Cette substance a des propriétés fortement réductrices, à froid elle réduit la liqueur de Fehling et le nitrate d'argent. A l'air elle s'altère et se colore en brun rouge.

Dichlorhydrate de bis-(triméthylammonium-méthyl)-3, 5-triméthyl-
2, 4, 6-pyridine

Cette substance s'obtient de plusieurs manières:

a) en ajoutant de la triméthylamine à la solution benzénique de la dichlorométhyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine et en abandonnant le mélange à la température du laboratoire.

b) en ajoutant de la triméthylamine à la solution de dichlorométhyl-3, 5-triméthyl-2, 4, 6-pyridine dans l'alcool méthylique dans un tube scellé et en chauffant à 80° pendant une heure.

c) Même procédé que b) mais en prolongeant le chauffage pendant trois heures.

Les produits ainsi obtenus ne donnent pas des analyses satisfaisantes. Dans le cas c) on a obtenu un produit à p.f. 117° (avec décomposition) correspondant approximativement à la formule du sel avec 3 molécules d'eau de cristallisation. On a essayé de purifier le produit en passant par le picrate obtenu à l'état pur, mais sans succès. Analyse du picrate:

$C_{34}H_{38}N_{12}O_{21}$	Calculé	C 42,94	H 4,00	N 17,67 %
(950)	Trouvé	" 43,18	" 3,66	" 17,72 %

Tentatives d'hydrogénation de la pentaméthylpyridine

1. On essaie tout d'abord une microhydrogénation à température et pression ordinaires en solution dans l'acide acétique et en présence de platine, mais sans succès.

2. On cherche à faire la même hydrogénation en autoclave dans l'alcool à 90° et sous 30 atm. sans plus de succès.

Hydrogénation de la N-méthyl-o-dihydro-pentaméthylpyridine

On effectue la réaction dans un flacon à hydrogénation de 40 ml; on y place 120 mg d'oxyde de platine en suspension dans 10 ml d'alcool absolu. Après l'activation du catalyseur on ajoute une solution de 1,82 g de N-

méthyl-o-dihydro-pentaméthylpyridine fraîchement distillée et conservée à l'abri de l'air, dans 10 ccm d'alcool. Dans les conditions d'expérience (20° , 730 mm) une double liaison absorberait 215 et deux doubles liaisons 430 ccm d'hydrogène. Or l'absorption s'arrête pratiquement après l'absorption de 230 ccm d'hydrogène, c'est à dire après réduction d'une seule double liaison. Après avoir séparé le platine par filtration on évapore l'alcool sous pression réduite. Le résidu est distillé dans un tube à boules sous vide de 11-12 mm. Une première distillation donne les fractions suivantes:

1ère fraction	:	entre 70 et 75°
2ème fraction	:	entre 75 et 78°
résidu	:	au dessus de 80°

La première fraction, la plus importante, est redistillée dans les mêmes conditions:

fraction A	:	entre 70 et 73°
fraction B	:	entre 73 et 76°
résidu C	:	au dessus de 76°

On porte la fraction B à l'analyse et on obtient les résultats suivants:

$C_{11}H_{23}N$	Calculé	C 78,19	H 13,60	N 8,28 %
(produit saturé) (169)				
$C_{11}H_{21}N$	Calculé	C 79,04	H 12,57	N 8,46 %
(produit avec une double liaison) (167)	Trouvé	" 79,07	" 12,65	" 8,36 %

Cette fraction est un liquide incolore, à faible odeur caractéristique, jaunissant à l'air. On peut en préparer un picrate qui, recristallisé de l'alcool éthylique, présente un p.f. = 184° - 185° .

$C_{17}H_{24}N_4O_7$	Calculé	C 51,51	H 6,06	N 14,14 %
(396)	Trouvé	" 51,20	" 6,29	" 14,16 %

La présence d'une double liaison est aussi démontrée par:

1. La réaction que le produit donne avec le tétranitrométhane; une goutte de ce réactif mélangée au liquide provoque une très forte réaction avec changement de couleur et dégagement de fumée.

2. L'absorption d'une seconde molécule d'hydrogène; cette réduction s'effectue dans l'acide acétique. On place dans l'appareil de microhydrogénation 19,720 mg de N-méthyl-tétrahydro-pentaméthyl-pyridine et après avoir activé le catalyseur (platine) en suspension dans de l'acide acétique (6 ml) on y libère la substance: 3,05 ml d'hydrogène sont adsorbés. Dans les conditions de l'expérience (pression 730,5 mm Hg, température 21,2°) une double liaison exige une absorption de 2,97 ml. L'absorption a lieu régulièrement mais très lentement en trois heures et demie environ. Après avoir séparé par filtration le liquide du platine, on ajoute une goutte de HCl, on évapore l'acide acétique dans le vide, on dissout le résidu dans un peu d'eau et on ajoute une solution aqueuse concentrée d'acide picrique jusqu'à fin de précipitation. Le précipité est filtré et cristallisé de l'alcool éthylique mélangé à de l'eau; p.f. 185°-187°. L'analyse donne pour ce picrate les valeurs suivantes:

$C_{17}H_{26}N_4O_7$
(296)

Calculé	C 51,25	H 6,53	N 14,07 %
Trouvé	" 51,49	" 6,70	" 14,12 %

2. Synthèse de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine

Ditosylate d'éthyl-3-(propandiol-1', 3')-(2', 4)-pyridine

Une solution de 1 g d'éthyl-3-(propandiol-1', 3')-(2', 4)-pyridine dans 6 ml de pyridine anhydre est ajoutée à 2,5 g de chlorure de l'acide p-toluène-sulfonique (dissous dans 6 ml de pyridine sèche) à la température de -20°. On abandonne le mélange quelques heures à -20°, puis 12 h. à la température ordinaire, et ensuite on le chauffe à 40° pendant deux heures. On verse le tout sur 100 g de glace et on alcalinise avec une solution à 4% de carbonate de sodium. Un précipité huileux se forme qui se solidifie et qu'on recristallise d'un mélange acétate d'éthyle-ligroïne. Il est bon de recristalliser l'ester après l'avoir complètement séché. La chaleur le décompose facilement et il est nécessaire de ne pas dépasser la température de 40° au cours de opérations. Cet ester ditosylique existe sous deux modifications: une cristallise en feuillets (p.f. 95°-96°), l'autre en petits cristaux prismatiques (p.f. 107°-108°). Rendement 1,3 g. Le produit a été séché sous vide poussé en présence

de P_2O_5 à la température ordinaire; son analyse donne les résultats suivants:

$C_{24}H_{27}NO_6S_2$	Calculé C 58,87 H 5,56 S 13,10 %
(489)	Trouvé " 58,82 " 5,34 " 12,86 %

Ethyl-3-isopropyl-4-pyridine

A une suspension de 0,35 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 15 ml de tétrahydrofurane on ajoute une solution de 3 g de ditosylate d'éthyl-3-(propandiol-1', 3')-(2', 4)-pyridine dans 15 ml de tétrahydrofurane. L'addition est effectuée goutte à goutte en agitant. On ajoute encore 20 ml de tétrahydrofurane, on chauffe à l'ébullition pendant 5 heures, enfin on décompose le mélange réactionnel avec un peu d'eau, on sépare par filtration le précipité d'hydroxyde d'aluminium en le lavant bien avec du tétrahydrofurane et on distille le filtrat avec une bonne colonne à fractionner. Le résidu de distillation est soumis à une distillation à l'aide de vapeur qui permet d'entraîner la base sous forme de gouttes huileuses. Par addition d'un peu d'alcool on dissout la base qu'on précipite ensuite sous forme de picrate et qu'on recristallise de l'alcool méthylique. Petites aiguilles jaunes, p.f. 134° - 135° . Après l'avoir séché à 80° sous 12 mm de Hg en présence de P_2O_5 l'analyse donne les suivants résultats:

$C_{16}H_{18}N_4O_7$	Calculé C 50,78 H 4,80 N 14,81 %
(378)	Trouvé " 51,14 " 4,77 " 14,95 %

Pour l'obtention de la base libre, 1,35 g de picrate sont décomposés par une solution très concentrée d'hydroxyde de sodium, et la base libérée est reprise dans l'éther. Le résidu de l'évaporation de l'éther est distillé sous 12 mm Hg: la base passe à 87° - 90° (température du bain d'air). L'analyse donne les résultats suivants:

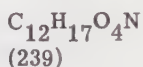
$C_{10}H_{15}N$	Calculé C 80,53 H 10,07 N 9,39 %
(149)	Trouvé " 80,35 " 10,02 " 9,39 %

Spectre d'absorption de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine a été pris dans alcool éthylique: il présente un maximum à 260 m μ (voir la courbe à la page 70).

Oxalate acide de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine

A 50 mg de base dissoute dans l'éther on ajoute un petit excès d'acide oxalique dissous dans un mélange éther-éthanol (1/1). L'oxalate précipite immédiatement: on le recristallise deux fois dans l'acétone. Petites tablettes oblongues, p.f. 108°. L'analyse correspond au sel acide:



Calculé	C 60,25	H 7,07	N 5,85 %
Trouvé	" 60,06	" 6,98	" 5,80 %

Tentative de préparation de l'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine par l'hydrogénolyse de l'éthyl-3-(diiodo-1',3')-2',4'-pyridine

Dans un petit flacon de 50 ml de capacité, pourvu d'un réfrigérant ascendant on met 2 g d'éthyl-3-(propandiol-1',3')-2',4'-pyridine, 2 g de phosphore rouge, 20 ml d'acide iodhydrique (D = 1,7) et 2 ml d'acide iodhydrique (D = 1,96). On fait bouillir le tout pendant 24 heures (température du bain: 140°); le liquide devient incolore. On le sépare du phosphore rouge par filtration à chaud pour éviter la précipitation de l'iodure peu soluble. On ajoute au filtrat 10-20 ml d'acide acétique et par petites portions 30 g de zinc électrolytique, en agitant le mélange. Refroidir lorsque le dégagement d'hydrogène est trop violent; maintenir le flacon à une température inférieure à 10°. On abandonne le mélange pendant une nuit, filtre pour éliminer le zinc, alcalinise avec de la soude 2N jusqu'à réaction fortement basique et extrait enfin avec de l'éther. Après avoir séché l'extrait étheré pendant une nuit sur du sulfate de sodium et avoir évaporé l'éther, on distille le résidu dans un tube à boules à la pression de 11 mm Hg.

1ère fraction	:	85° - 100°	-quelques gouttes
2ème fraction	:	110° - 135°	-la plus grande partie
3ème fraction	:		résidu brun

On redistille la 2ème fraction, et le liquide qui passe entre 106 et 115° (600 mg) est analysé.

$C_{10}H_{15}N$	Calculé	C 80,53	H 10,06	N 9,39 %
(149)	Trouvé	" 80,33	" 9,18	" 9,41 %

Le picrate de ce produit, cristallisé de l'acétate d'éthyle (p.f. 157°-159°), en aiguilles jaunes, (picrate A) donne l'analyse suivante:

$C_{16}H_{18}N_4O_7$ (278)	Calculé	C 50,79	H 4,74	N 14,81 %
$C_{16}H_{16}N_4O_7$ (276)	Calculé	" 51,06	" 4,25	" 14,99 %
	Trouvé	" 50,82	" 4,40	" 14,99 %

Une microhydrogénation de 14,77 mg de base libre dans l'alcool éthylique en présence de palladium adsorbé sur alumine (1% de Pd) fixe 0,318 ml (24°, 729,3 mm) d'hydrogène. Un simple calcul montre que la base libre renferme donc 16% environ d'un produit possédant une double liaison facilement hydrogénable.

Après avoir hydrogéné une plus grande quantité de substance et distillé trois fois sous vide (12 mm Hg) le produit de l'hydrogénation, on fait analyser la fraction qui distille entre 106° et 109°. Résultat:

Trouvé	C 80,44	H 9,43	N 9,60 %
--------	---------	--------	----------

Ayant cherché à purifier le produit hydrogéné par l'intermédiaire de son picrate, p.f. 157°-160°, identique à celui du picrate A, on obtient un liquide distillant entre 105°-110°/11 mm. Pour ce produit l'analyse donne:

$C_{10}H_{15}N$ (149)	Calculé	C 80,53	H 10,06	N 9,39 %
$C_{10}H_{13}N$ (147)	Calculé	" 81,63	" 8,86	" 8,52 %
	Trouvé	" 81,47	" 8,95	" 9,81 %

Ce dernier produit n'absorbant pas d'hydrogène ne possède pas de double liaison facilement réductible.

3. Synthèse de la méthyl-4-isopropyl-3-pyridine

Préparation de l'ester méthylique de l'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3

Pendant deux heures on fait passer dans une suspension d'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3 dans du méthanol anhydre un courant de HCl sec en chauffant le mélange à l'ébullition. Après avoir évaporé presque tout l'alcool sous vide partiel, on ajoute du méthanol frais et on refait passer de l'acide chlorhydrique pendant deux heures; on évapore le méthanol et on répète l'opération encore deux fois. Après avoir éliminé définitivement l'alcool méthylique on dissout le résidu dans de l'eau à 0°. On ajoute à la solution une couche d'éther et du NaHCO₃ jusqu'à réaction alcaline. On extrait plusieurs fois à l'éther et on réunit les extraits que l'on sèche sur Na₂SO₄. Filtrée et évaporée cette solution laisse un résidu que l'on distille sous 12 mm Hg. La plus grande partie du distillat (1, 2 g, 75% de la théorie) passe à 80°. Le liquide a une odeur agréable; à l'analyse il donne les résultats suivants:

C ₈ H ₉ NO ₂	Calculé	C 63, 56	H 5, 96	N 8, 97 %
(151)	Trouvé	" 64, 01	" 5, 94	" 9, 27 %

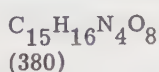
Picrate de l'ester méthylique de l'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3

L'ester est dissous dans de l'éther et on y ajoute une solution étherée d'acide picrique. Le picrate qui se forme est recristallisé du méthanol, p.f. 143°-146°. Analyse:

C ₁₄ H ₁₂ O ₉ N ₄	Calculé	C 44, 21	H 3, 16	N 14, 73 %
(380, 17)	Trouvé	" 44, 46	" 3, 33	" 14, 37 %

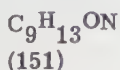
Préparation de la méthyl-4-(propanol-2')-2', 3-pyridine

On commence par préparer un Grignard à partir de 0,4 g de magnésium, 2,2 g d'iodure de méthyle et 20 ml d'éther anhydre. Lorsque l'iodure de méthyl-magnésium est obtenu on y ajoute goutte à goutte 1,2 g d'ester méthylique de l'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3 dissous dans 5 ml d'éther absolu. On observe la formation d'un précipité insoluble dans l'éther. Quand tout l'ester a été ajouté, on chauffe pendant trois heures à l'ébullition, tout en agitant. Ensuite on ajoute une solution de carbonate de potassium: une masse compacte précipite. Cette masse est transvasée dans un récipient où on la fait bouillir avec de l'alcool éthylique et on filtre à chaud (on répète l'opération trois fois). Après avoir réuni les extraits alcooliques, on évapore le solvant sous pression réduite: on obtient un résidu qu'on redissout dans peu d'eau, on alcalinise avec NaOH concentré et on extrait à l'éther la couche supérieure ainsi formée. L'éther séché sur sulfate de sodium est évaporé et laisse un résidu très visqueux qu'on distille dans un tube à boules sous haut vide. Après trois distillations la plus grande partie du liquide passe à 83°-85°/0,03 mm. Le distillat très visqueux est légèrement coloré en jaune. Quantité obtenue: 0,93 g. Rendement 77%. Le liquide analysé présente des valeurs exactes pour l'hydrogène et l'azote, mais trop basses pour le carbone. On le purifie par l'intermédiaire de son picrate qu'on recristallise de l'eau jusqu'à p.f. 114°-116°. Le picrate est séché dans le vide (12 mm Hg), en présence de P₂O₅ pendant dix heures à 50°. Analyse:



Calculé	C 47,36	H 4,21	N 14,72 %
Trouvé	" 47,21	" 3,84	" 14,45 %

Le picrate purifié est décomposé par l'hydroxyde de sodium, extrait à l'éther, puis distillé à 0,03 mm Hg. Le liquide passe de nouveau à 82°-85°. L'analyse cette fois est exacte:



Calculé	C 71,52	H 8,60	N 9,27 %
Trouvé	" 71,40	" 8,81	" 9,13 %

Préparation de la méthyl-4-isopropényl-3-pyridine

On dissout 0,65 g de méthyl-4-(propanol-2')-2',3-pyridine dans 30 ml d'éther absolu. Après adjonction de quelques gouttes de pyridine sèche, on refroidit avec de la glace et on ajoute en agitant 0,7 g de chlorure de thionyle. Il se forme immédiatement un précipité blanc. Quand la réaction est terminée (deux heures) on ajoute un peu de glace, on alcalinise avec une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et on sépare la couche aqueuse de la couche étherée; on extrait encore deux fois la solution aqueuse à l'éther. Les extraits étherés réunis et séchés sont évaporés. Le résidu, de couleur sombre, est traité par 2 ml d'une solution méthanolique de KOH à 50 % et chauffé à 50° pendant deux heures. On observe la séparation de chlorure de potassium. L'élimination du méthanol est effectuée par distillation sous pression faiblement réduite (25-30 mm Hg) sans dépasser une température de 50° (on a employé une colonne de 20 cm). Le résidu, repris avec un peu d'eau, donne deux couches, dont la supérieure est reprise dans l'éther. Après deux autres extractions, les extraits sont séchés sur sulfate de sodium; l'éther est évaporé et le résidu (brun) est distillé. La distillation a été effectuée sous 12 mm Hg et la plus grande partie du liquide passe entre 80°-100°. Une redistillation du produit, toujours à la même pression, laisse passer un liquide entre 73° et 85°. L'essai pour le chlore est négatif; le liquide est tout à fait incolore, mais jaunit facilement à l'air; il a une forte odeur aromatique. Une nouvelle redistillation a été faite dans un tube à boules pour établir exactement le p. eb.: 73°-78°/12 mm. Analyse:

$C_9H_{11}N$	Calculé	C 81,2	H 8,27%
(133)	Trouvé	" 81,28	" 8,07%

On a obtenu 0,336 g de méthyl-4-isopropényl-3-pyridine, rendement 58%. En opérant la chloruration à l'aide de $SOCl_2$ dans la pyridine au lieu d'éther le rendement a pu être augmenté jusqu'à 67%.

Préparation de la méthyl-4-isopropyl-3-pyridine

Dans un appareil à hydrogénation on réduit, avec Pt comme catalyseur, 0,480 g de méthyl-4-isopropényl-3-pyridine dissous dans 10 ml d'alcool. L'absorption d' H_2 a lieu régulièrement: à 20° et sous 734,3 mm Hg l'absorption théorique serait de 90,9 ml d'hydrogène. Dans notre cas on a constaté une absorption de 91,2 ml. Après avoir contrôlé la fin de toute absorption, on sépare le platine par filtration, on évapore l'alcool sous pression partiellement réduite (25 mm Hg) avec une colonne à distiller. Le résidu est repris dans un peu d'éther et à cette solution on ajoute une solution éthérée d'acide picrique jusqu'à fin de précipitation. Le picrate filtré recristallisé trois fois dans le méthanol absolu donne un p.f.: 172° - $173,5^{\circ}$. Analyse du picrate (séché à 12 mm Hg et à 60°):

$C_{15}H_{16}N_4O_7$	Calculé	C 49,44	H 4,39	N 15,38%
(364)	Trouvé	" 49,17	" 4,46	" 15,17%

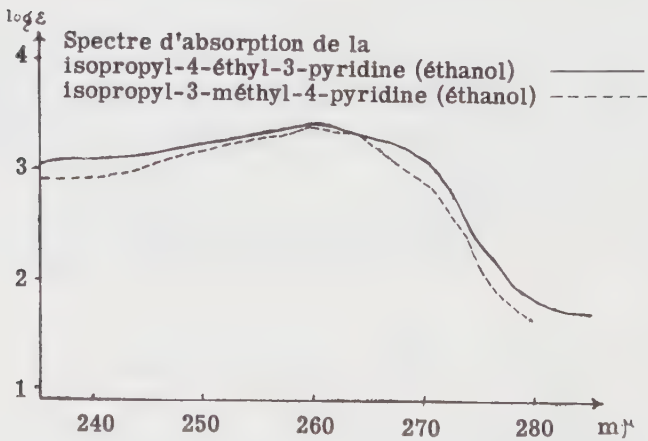
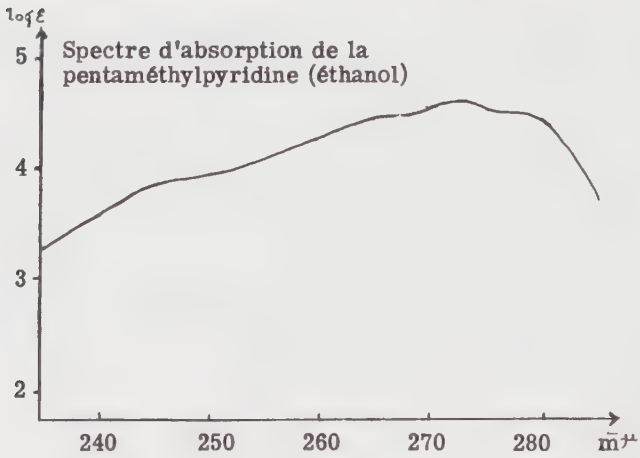
Pour la préparation de la base libre on a décomposé le picrate par de l'hydroxyde de sodium en solution très concentrée, on a extrait à l'éther qu'on a séché sur KOH solide; on a évaporé l'éther et ensuite distillé le résidu sous 12 mm Hg dans un tube à boules. L'analyse du produit qui distille presque entièrement à 82° - 85° a donné des valeurs exactes pour la méthyl-4-isopropyl-3-pyridine:

$C_9H_{13}N$	Calculé	C 80,00	H 9,62	N 10,37%
(135)	Trouvé	" 80,19	" 9,45	" 10,08%

Spectre d'absorption de l'isopropyl-3-méthyl-4-pyridine

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet de cette base a été pris dans l'alcool éthylique: il présente un maximum à 260 $m\mu$ (voir la courbe page 70).

4 - Diagrammes



RESUME

Le travail expérimental de cette thèse a consisté à préparer synthétiquement les produits suivants:

1. La pentaméthylpyridine à partir du triméthyl-2, 4, 6-pyridine-dicarbonate-3, 5-d'éthyle (produits intermédiaires: triméthyl-2, 4, 6-dioxyméthyl-3, 5-pyridine; triméthyl-2, 4, 6-diclorométhyl-3, 5-pyridine).
2. L'éthyl-3-isopropyl-4-pyridine, a partir de la β -collidine (produits intermédiaires: éthyl-3-(propandiol-1', 3')-(2', 4)-pyridine et le ditosylate correspondant).
3. L'isopropyl-3-méthyl-4-pyridine à partir de l'acide méthyl-4-pyridine-carbonique-3 (produits intermédiaires: ester méthylique; méthyl-4-(propanol-2')-2', 3-pyridine; méthyl-4-(chloro-2'-propane)-2', 3-pyridine; méthyl-4-isopropényl-3-pyridine).

Les propriétés chimiques et physiques de ces dérivés ont été étudiées.

LITERATURE

- 1 - A. Ladenburg - Ann. 247, I, (1888)
- 2 - O. Lange-Ber. - 18, 3436 (1885)
- 3 - H. Weidel - Ber. 12, 1989, (1879)
- 4 - A.G. Lidstone - J.Chem.Soc. - 241, (1919)
- 5 - F.B. Ahrens - Ber. 38, 155, (1905)
- 6 - F.E. Reimers - U.S. 2.336.502 - Chem.Abs. 38, 3298⁹, (1944)
- 7 - A. Ladenburg - Ber. 16, 2059, (1883) - Ber. 18, 2961, (1885)
- 8 - A. Ladenburg - Ber. 17, 772, 1676, (1884) - Ber. 18, 1587, (1885)
- 9 - A.E. Tschitschibabin et Rjumschin - Journ. de la Soc. Russe de Chimie et de Physique 47, 1297 - C.1916, II, 146
- 10 - K. Ziegler et H. Zeiser - Ber. 63, 1847, (1930)
- 11 - Kyosuke Tsuda - Ber. 69, 429, (1936)
- 12 - K. Ziegler et H. Zeiser - Ann. 485, 174, (1931)
- 13 - J.P. Wibaut et J.F. Arens - Rec.Trav.Chim. 60, 119, (1941)
- 14 - W. Solomon - J.Chem.Soc. 935, (1946)
- 15 - J.P. Wibaut et D. Van der Vennen - Rec.Trav.Chim. 66, 236, (1947)
- 16 - A.E. Tschitschibabin, P.A. Moschkin et L.S. Tjaschelowa - J.f.prakt. Ch. 107, 132, (1924)
- 17 - A.E. Tschitschibabin et Panjutin - Journ.Soc.Russe de Chimie et de Physique 47, 703, (1915)
- 18 - M.P. Oparina - Ber. 64, 569, (1931)
- 19 - R. Graf - Journ. f.prakt.Ch. 133, 19, (1932) - Organic Synth. 30, 41, (1950)
- 20 - A.E. Tschitschibabin et M.P. Oparina - Ber. 60, 1877, (1927)
- 21 - R.L. Frank et R.P. Seven - J.Am.Chem.Soc. 71, 2629, (1949)
- 22 - A. Baeyer - Ann. 155, 281, (1870) - P.Schwarz - Ber. 24, 1676, (1891)
- 23 - A. Hantsch - Ann. 215, 1, (1882)
- 24 - W. Epstein - Ann. 231, 1, (1885)
- 25 - P. Karrer, S. Majnoni - Helv. Chim. Acta 34, 2152, (1951)
- 26 - R.P. Mariella et R. Stansfield - J.Am.Chem.Soc. 73, 1368, (1951)
- 27 - R.P. Mariella - J.Am.Chem.Soc. 69, 2670, (1947)
- 28 - O. Mumm et H. Hünecke - Ber. 50, 1568, (1917)
- 29 - P. Baumgarten et A. Dornow - Ber. 72, 563, (1939)
- 30 - E. Knoevenagel et A. Fries - Ber. 31, 767, (1898)

- 31 - J. P. Wibaut et E. C. Kooyman - Rec. Trav. Chim. 63, 231, (1944)
- 32 - A. H. Tracy et R. C. Elderfield - J. Org. Chem. 6, 63, (1941)
- 33 - G. R. Clemons et E. Hoggarth - J. Chem. Soc. 41, (1941)
- 34 - R. Lukeš et I. Ernest - Collection Czechosl. Chem. Commun. 15, 107, (1950); Chem. Abstr. 44, 8354^d, (1950)
- 35 - O. Diels et K. Alder - Ann. 505, 103, (1933)
- 36 - R. Graf et W. Langer - J. Prakt. Chem. 150, 153, (1938)
- 37 - V. Prelog et S. Szpilvogel - Helv. Chim. Acta 25, 1306, (1942)
- 38 - K. Löffler et P. Plöcker - Ber. 40, 1310, (1907)
- 39 - P. Karrer et S. Majnoni - Helv. Chim. Acta 36, 130, (1953)
- 40 - Earl C. Gregg et D. Craig - J. Am. Chem. Soc. 70, 3138, (1948)
- 41 - Voir partie expérimentale de cette dissertation, page 69
- 42 - M. Proštenik et L. Filipovic - Arhiv. Kemi 18, 3, (1946); Chem. Abstr. 42, 3399, (1948)
- 43 - A. Dornow et H. Machens - Ber. 73, 355, (1940)
- 44 - A. E. Tschitschibabin - Bull. Soc. Chim. (5), 3, 1607 (1936)
- 45 - H. C. Brown et W. A. Murphey - J. Am. Chem. Soc. 73, 3308, (1951)
- 46 - A. E. Tschitschibabin - D. R. P. 676114; C. 1939 II, 1124
- 47 - E. Koenigs et F. K. Hoffmann - Ber. 58, 194, (1925)
- 48 - M. P. Oparina - Ber. 64, 562, (1931)
- 49 - E. Späth et F. Galinovsky - Ber. 66, 1338, (1933)
- 50 - M. Delépine - Comptes R. 184, 206, (1927)
- 51 - W. Shive, E. G. Ballweber, W. W. Ackermann - J. Am. Chem. Soc. 68, 2144, (1946)
- 52 - E. T. McBee, H. B. Hass et E. M. Hodnett, Ind. Eng. Chem. 39, 389, (1947)
- 53 - S. M. McElvain et M. A. Goese, Journ. Am. Chem. Soc. 65, 2227, (1943)
- 54 - P. Knudsen - Ber. 25, 2985, (1892) - E. Dehnel - Ber. 33, 3498, (1900)
- 55 - E. Plažek et Z. Rodewald - Roczniki Chem. 21, 150, (1947) - Chem. Abs. 42, 5456^b, (1948)
- 56 - S. M. Mc Elvain, M. A. Goese - J. Am. Chem. Soc. 65, 2233, (1943)
- 57 - E. Plažek - Ber. 72, 577, (1939)
- 58 - K. Ziegler et H. Zeiser - Ber. 63, 1847, (1930)
- 59 - H. J. Schneiderwirth - A. P. 197 9351; C. 1935, 1, (1899)
- 60 - A. E. Tschitschibabin - Bull. Soc. Chim. (5), 5, 436 (1938)
- 61 - A. E. Tschitschibabin - Rec. Trav. Chim. 57, 582, (1938)
- 62 - J. P. Wibaut et J. I. de Jong - Rec. Trav. Chim. 68, 485, (1949) - H. Gilman et J. L. Towle - id. 69, 428, (1950)

- 63 - W. Koenigs et G. Happe - Ber. 36, 2904, (1903)
- 64 - H. v. Huber - Ber. 36, 1653, (1903)
- 65 - A. E. Tschitschibabin et F. N. Stepanow - Ber. 62, 1068, (1929)
- 66 - A. E. Tschitschibabin et F. N. Stepanow - Ber. 63, 470, (1930)
- 67 - A. E. Tschitschibabin - Ber. 60, 1607, (1927)
- 68 - J. F. Arens et D. A. Van Dorp - Rec. Trav. Chim. 65, 722, (1946)
- 69 - Tseou-Heou-Féo - Compte R. 192, 1242, (1931) - Id. Bull. Soc. Chim. (5), 2, 103, (1935)
- 70 - J. Ploquin - Bull. Soc. Chim. 901, (1947)
- 71 - J. Finkelstein et R. C. Elderfield - J. Org. Chem. 4, 365, (1939)
- 72 - V. Prelog et E. Moor - Helv. Chim. Acta 26, 846, (1943)
- 73 - M. P. Oparina - Ber. 64, 569, (1931)
- 74 - G. Errera - Ber. 34, 3691, (1901)
- 75 - V. Prelog et S. Szpilvogel - Helv. Chim. Acta 25, 1306, (1942)
- 76 - M. P. Oparina - Journ. Soc. Russe de Ch. et Phys. 61, 2001, (1929) - C. 1930, 1, 3556
- 77 - E. Bergmann et W. Rosenthal - J. Prakt. Ch. 135, 267, (1932)
- 78 - J. F. Arens et J. P. Wibaut - Rec. Trav. Chim. 61, 59, (1942)
- 79 - R. H. Siddiqui et A. Quddus Khan - J. Indian Chem. Soc. 16, 415, (1939) - Chem. Abstr. 34, 2378³, (1940)
- 80 - A. E. Tschitschibabin - Bull. Soc. Chim. (5), 4, 1831, (1937)
- 81 - K. Löffler et F. Thiel - Ber. 42, 132, (1909)
- 82 - J. Chandra Bardhan - J. Chem. Soc. 2223, (1929)
- 83 - J. P. Wibaut et S. Vromen - Rec. Trav. Chim. 67, 545, (1948)
- 84 - L. Ruzicka et V. Fornasir - Helv. Chim. Acta 2, 338, (1919)
- 85 - V. Prelog et A. Komzak - Ber. 74, 1705, (1941)
- 86 - V. Prelog, A. Komzak et E. Moor - Helv. Chim. Acta 25, 1654, (1942)
- 87 - U. Basu - J. Indian Chem. Soc. 12, 289, 1935; C. 1935, II, 3384
U. Basu et B. Banerjee - ibid. 12, 265, 1935; C. 1936, I, 2352
- 88 - R. L. Frank et C. Weatherbee - J. Am. Chem. Soc. 70, 3482, (1948)
- 89 - H. M. Woodburn et M. Hellmann - J. Am. Chem. Soc. 70, 2294, (1948)
- 90 - R. H. Siddiqui, R. H. Usmani, S. Maqsd Ali - J. Indian Chem. Soc. 21, 245, (1944) - Chem. Abst. 39, 2997⁷, (1945)
- 91 - E. Graef, J. M. Fredericksen, A. Burger - J. Org. Chem. 11, 257, (1946)
- 92 - H. L. Lochte, A. D. Barton, S. M. Roberts et J. R. Bailey - J. Am. Chem. Soc. 72, 3007, (1950)
- 93 - W. Koenigs et K. Bernhart - Ber. 38, 3049, (1905)
- 94 - E. E. Blaise et M. Montagne - Compte R. 180 - 1760 (1925)

- 95 - M. Proštenik et L. Filipovic - Arhiv. Kemi 21, 175, (1949) - Chem. Abst. 45, 8520 d, (1951)
- 96 - B. Witkop - J. Am. Chem. Soc. 70, 3712, (1948)
- 97 - F. Engelmann - Ann. 231, 37, (1885)
- 98 - A. E. Tschitschibabin et MP. Oparina - J. f. prakt. Ch. 107, 145, (1924)
- 99 - U. Basu et B. Banerjee - J. Ind. Chem. Soc. 12, 665, (1935) - C. 1936, 1, 2352
- 100 - F. B. Ahrens - Ber. 28, 795, (1895)
- 101 - M. P. Oparina - Zhur. Obschei Kim. 19, 1351, (1949) - Chem. Abstr. 44, 1108 g, (1950), H. B. Nisbet et A. M. Pryde - Nature, 167, 862 (1951)
- 102 - H. B. Nisbet et A. M. Pryde - Nature, 168, 832, (1951)
- 103 - G. H. Harris, R. S. Shelton, M. G. Van Campen, E. R. Andrews, E. L. Schumann - J. Am. Chem. Soc. 73, 3959, (1951)
- 104 - A. E. Tschitschibabin - Bull. Soc. Chim. (5), 5, 429, (1938)
- 105 - R. P. Mariella et V. Kvinge - J. Am. Chem. Soc. 70, 3126, (1948)
- 106 - H. Gilman et H. Smith Broadbent - J. Am. Chem. Soc. 70, 2809, (1948)
- 107 - O. Mumm et R. Neumann - Ber. 59, 1616, (1926)
- 108 - A. Eckert et S. Loria-Monatsch - 38, 225, (1917)
- 109 - E. Späth et F. Galinovsky - Ber. 69, 761, (1936)
- 110 - H. L. Lochte, W. W. Crouch et E. D. Thomas - J. Am. Chem. Soc. 64, 2753, (1942)
- 111 - E. D. Bergmann et S. Pinchas - J. Org. Chem. 15, 1184, (1950)
- 112 - M. P. Oparina - Journ. de la Soc. Russe de Chimie et de Physique 57, 319, (1925) - C. 1926, I, 3336
- 113 - M. Proštenik et L. Filipovic - Arhiv. Kem. 21, 175, (1949) - Ch. Abst. 45, 8520 d, (1951)
- 114 - K. Tsuda - Ber. 69, 429, (1936)
- 115 - A. E. Tschitschibabin - Journ. de la Soc. Russe de Chimie et de Physique 37, 1229, (1906) - C. 1906, I, 1438
- 116 - M. J. Birchenough - J. Chem. Soc. 1263, (1951)
- 117 - W. F. Fulton - Nat. Petrol News 31, Nr. 14; C. 1939, II, 1813
- 118 - V. Prelog et U. Geyer - Helv. Chim. Acta 29, 1587, (1946)
- 119 - C. Barkovsky - Annales de Chimie et de Physique 19, 487, (1944)
- 120 - G. A. Knight et B. D. Shaw - J. Chem. Soc. 682, (1938)
- 121 - F. Krafft et J. Mai - Ber. 22, 1758, (1889)
- 122 - H. Strain - J. Am. Chem. Soc. 54, 1221, (1932)
- 123 - S. Gottfried et F. Ulzer - C. 1928, I, 1192
- 124 - P. Schwarz - Ber. 24, 1676, (1891) - A. Marcuse et R. Wollfenstein - Ber. 32, 2526, (1899)

- 125 - F. Schuster - Ber. 25, 2398, (1892)
- 126 - F. Bachér - Ber. 21, 3071, (1888)
- 127 - H. Dubke - Ber. 27, 79, (1894) - W. Koenigs et A. v. Bentheim -
Ber. 38, 3907, (1905)
- 128 - H. Proske - Ber. 42, 1450, (1909)
- 129 - W. Bramsch - Ber. 42, 1193, (1909)
- 130 - H. Schmid et P. Karrer - Helv. Chim. Acta 32, 960, (1949)
- 131 - W. Koenigs - Ber. 35, 1349, (1902)
- 132 - S. Hoogewerff et W. A. Van Dorp - Rec. Trav. Chim. 2, 12, (1883)

CURRICULUM VITAE

Je suis né le 3 Août 1923 à Erba (Como) où j'ai suivi les cours élémentaires. Dès 1935 j'ai habité Rome où j'ai suivi les cours du Collegio Nazzareno jusqu'en 1941, date à laquelle j'ai obtenu le baccalauréat (1ère partie). Immatriculé à l'Université de Rome à la Faculté de Chimie dès l'année universitaire 1941-42, j'ai dû interrompre mes études jusqu'en 1946 à cause de la guerre et je les ai reprises ensuite pour les terminer en 1949, année où j'ai obtenu le doctorat avec une thèse de chimie analytique sous la direction du Professeur Giordani.

Dans l'hiver 1949-50 j'ai fait un stage à l'Istituto di Chimica Industriale à l'Université de Milan, où j'ai travaillé dans le domaine de la synthèse organique sous la direction du Professeur Jacini.

A partir de 1950 j'ai fréquenté l'Université de Zurich, où, sous la direction du Professeur Karrer j'ai achevé la partie expérimentale de cette thèse. J'ai été inscrit à la susdite Université comme auditeur (semestres d'hiver 1950-1951, 1952-1953 - semestre d'été 1951) et comme étudiant régulièrement immatriculé (semestre d'hiver 1951-52 et semestre d'été 1952).

A l'Université de Zurich j'ai suivi les cours de MM les professeurs: Viscontini, Clusius et Schwyzer.

